

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年1 月22 日 (22.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/007471 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 241/04, 401/12, 403/12, 405/12, 417/12, 471/04, A61K 31/495, 31/496, 31/498, 31/506, 31/517, 31/5377, A61P 5/28, 13/08, 17/08, 17/14, 35/00, C07D 213/75, 213/85

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008860

(22) 国際出願日: 2003 年7 月11 日 (11.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-203690 2002 年7 月12 日 (12.07.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3 番 1 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 谷口 伸明 (TANIGUCHI, Nobuaki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 今村 雅一 (IMAMURA, Masakazu) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 早川 昌彦 (HAYAKAWA, Masahiko) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 川口 賢一 (KAWAGUCHI, Kenichi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 木村 武徳 (KIMURA, Takenori) [JP/JP]; 〒318-0001 茨城県高萩市赤浜1 6 0-2 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 木野山 功 (KINOYAMA, Isao) [JP/JP]; 〒305-8585 茨

城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 貝沢 弘行 (KAIZAWA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 岡田 稔 (OKADA, Minoru) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 古谷 崇 (FURUTANI, Takashi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長井 省三 (NAGAI, Shozo); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目1 7 番 1 号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: N-PHENYL-(2R,5S)DIMETHYLPIPERADINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: N-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体

(57) Abstract: It is intended to provide a novel N-phenyl-(2R,5S)dimethylpiperazine derivative useful as an antiandrogenic drug which is superior to the existing compound in the effect of sufficiently lessening the prostate gland size and has an excellent oral activity. This compound is useful in preventing or treating prostate cancer, prostate gland enlargement, etc. It is also intended to provide a novel intermediate which is useful in producing the above compound.

(57) 要約: 本発明は、従来の化合物よりも十分な前立腺縮小効果を示し、かつ経口活性が優れた抗アンドロゲン剤として有用な新規N-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体に関する。本願化合物は、前立腺癌、前立腺肥大症等の予防又は治療に有用である。また、本発明は、本発明化合物の製造に有用な新規な中間体を提供する。

WO 2004/007471 A1

明細書

N-フェニルー（2 R, 5 S）ジメチルピペラジン誘導体

技術分野

本発明は、医薬、殊に抗アンドロゲン薬として有用な、新規N-フェニルー（2 R, 5 S）ジメチルピペラジン誘導体及びその塩、医薬、及び中間体に関する。

背景技術

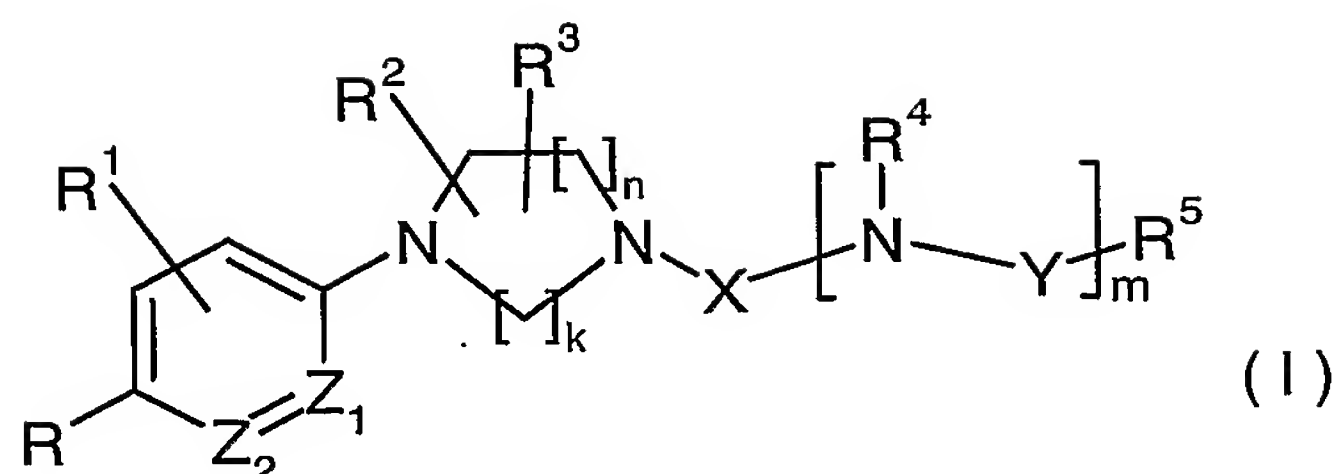
ステロイドホルモン的一种であるアンドロゲンは精巣や副腎皮質から分泌され、男性ホルモン作用を引き起こす。アンドロゲンは標的細胞内に取り込まれて、アンドロゲン受容体に作用し、アンドロゲンが結合した該受容体は2量体を形成する。次いでこの2量体がDNA上のアンドロゲンレスポンスエレメントに結合してm-RNAの合成を促進し、アンドロゲン作用を司るタンパクを誘導する事により、生体内で種々の作用を発現させる (Prostate Suppl., 6, 1996, 45-51, Trends in Endocrinology and Metabolism, 1998, 9(8), 317-324)。

アンドロゲンが増悪因子となる疾患には、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等が挙げられる。よって、これらアンドロゲンが関与する疾患の治療には、抗アンドロゲン剤が使用されている。

現在臨床で用いられている抗アンドロゲン剤としては、基質類似のステロイド骨格を有する化合物と、非ステロイド骨格を有する化合物が知られている。前者としてクロルマジノンアセテート等が知られているが、これらの化合物は、構造類似の他のステロイドとの作用分離が十分でないため、血中ホルモンレベルの変動をきたし、リビドーの低下等重大な副作用を生じる事が知られている (Jpn. J. Clin. Oncol., 1993, 23(3), 178-185)。

一方非ステロイド骨格を有する化合物として、フルタミド(特許文献1)、ビカルタミド(特許文献2及び3)等のアシルアニリド誘導体が公知であるが、これらは抗アンドロゲン作用が十分でない。そのため前立腺ガンの治療においてはLH-RHアゴニストとの併用療法が一般的である(非特許文献1)。

本発明化合物は、特許文献4の請求の範囲の下記一般式



(式中の記号は、特許文献 4 を参照。)

に含まれる化合物であり、その薬理作用も同じであるが、具体的に開示も示唆もされていない化合物である。上記文献の最も活性の強い化合物は、アゴニスト作用や体重減少などの主効果以外の面で問題があり、また、これらの副作用を有さず且つ強い活性を有する化合物は、経口活性が低いなど、これらの点を更に改善する薬剤が望まれていた。

【特許文献 1】

特開昭 49-81332 号公報

【特許文献 2】

GB 8221421

【特許文献 3】

国際公開第 95/19770 号パンフレット

【特許文献 4】

国際公開第 00/17163 号パンフレット

【非特許文献 1】

日本臨床 1998, 56(8), 2124-2128

発明の開示

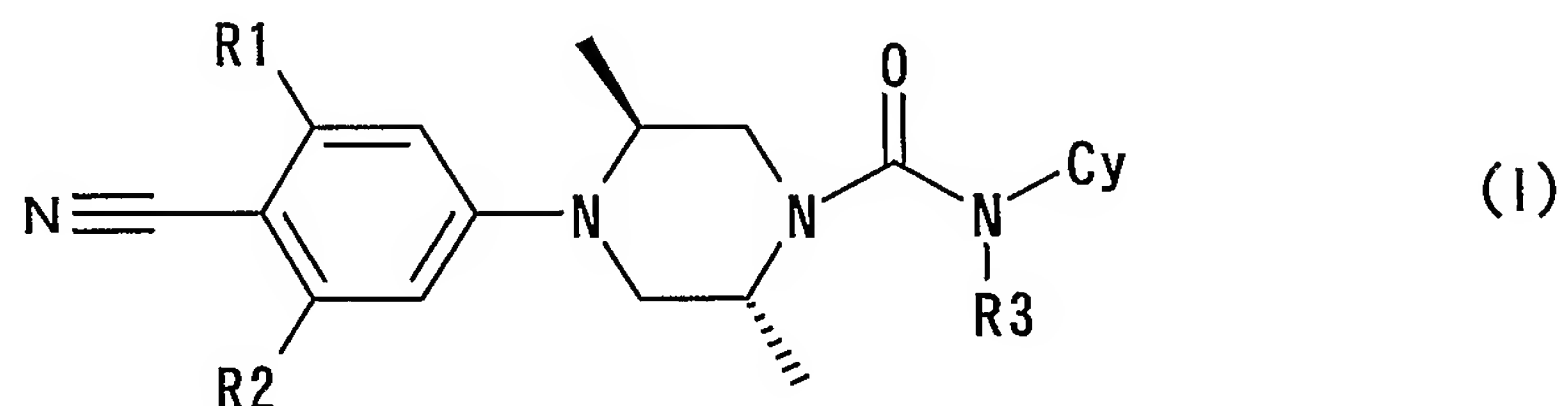
本発明者らは、特許文献 4 に開示された化合物の問題点を解決するべく鋭意研究を行ったところ、意外にも後記一般式 (I) で示される N-フェニルー (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体、即ち、特許文献 4 に具体的開示のない化合物、及びフェニル基上に 3 置換された化合物である新規 N-フェニルー (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体が、経口で、体重減少作用を示さず優れた前立腺縮小効果を有する事を見出し本発明を完成させるに至った。

本発明化合物は、上記文献には実施例その他による具体的な開示が無く、また、本発明化合物は、良好な体内動態を示すことにより、in vitro 活性からは予想できない優れた前立腺縮小効果を示すことは、予想外であった。

本発明の目的は、医薬、殊に抗アンドロゲン薬として有用な、新規N-フェニルー（2 R, 5 S）ジメチルピペラジン誘導体及びその塩の提供に関する。

具体的には下記（1）乃至（4）に示すN-フェニルー（2 R, 5 S）ジメチルピペラジン誘導体又はその塩に関する。

（1）下記一般式（I）で示されるN-フェニルー（2 R, 5 S）ジメチルピペラジン誘導体又はその塩。



（式中の記号は、以下の意味を示す。

R^1 : Cl、F、Br、-CN、-CH₃、-CF₃、又は-O-低級アルキル

R^2 : H、F、又は-OCH₃

R^3 : H、又は低級アルキル

Cy : 以下の a) 乃至 e) 群に示される基

a) - (-CN、-COCH₃、若しくは-OCF₃で1置換された) ベンゼン

b) - (-SCF₃、-OCH₃、-NO₂、1-CN-シクロプロピル-1-イルから選択される基で1置換されたフェニル、又は、一方が-CN、他方が-OCF₃、-OCH₃、-CH₃、-CF₃、若しくは-Clから選択される基により2置換された) ベンゼン

c) - (-CN、-CF₃、ハロゲン、-OCH₂CF₃、シクロプロピルで置換された) ピリジン

d) - (低級アルキル若しくはシクロプロピルで1置換された) ピリミジン、

e) - (低級アルキルで置換されてもよい) イミダゾピリジン、

- (低級アルキル若しくはシクロアルキルで置換されてもよい) ベンゾピラジン、

- (-O-低級アルキル若しくは-モルホリンで置換されてもよい) キノキサリン

- (低級アルキル若しくは-モルホリンで置換されてもよい) キノリン、

- (低級アルキルで置換されてもよい) ベンゾチアゾール、

- イソキノリン、

- (低級アルキルで置換されてもよい) ベンゾチアジアゾール、

- (オキソで置換されてもよい) インドリジン又はテトラヒドロベンゾフラン

但し、 R^1 が $-\text{CF}_3$ 、且つ R^2 がHのときは、Cyはc)群以外の基を示す。

(2) R^1 がCl、F、Br、CN、 $-\text{CH}_3$ 、又は-O-低級アルキル、及び R^3 がHである前記

(1) 記載のN-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体又はその塩。

(3) Cyがc)群から選択される基である前記(2) 記載のN-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体又はその塩。

(4) (2 R, 5 S) - 4 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - N - (2-シクロプロピルピリミジン-5-イル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド; (2 R, 5 S) - 4 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - N - (6-シアノ-3-ピリジル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド; (2 R, 5 S) - 4 - (4-シアノ-3-メトキシフェニル) - 2, 5-ジメチル-N - (6-トリフルオロメチル-3-ピリジル) ピペラジン-1-カルボキサミド; (2 R, 5 S) - 4 - (3-ブロモ-4-シアノフェニル) - 2, 5-ジメチル-N - (6-トリフルオロメチル-3-ピリジル) ピペラジン-1-カルボキサミド; (2 R, 5 S) - 4 - (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) - N - (2-シクロプロピルピリミジン-5-イル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミドから選択される化合物又はその塩。

また、(5) 乃至(8) はN-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体の医薬用途及び治療方法に関する。

(5) 前記(1) 記載のN-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

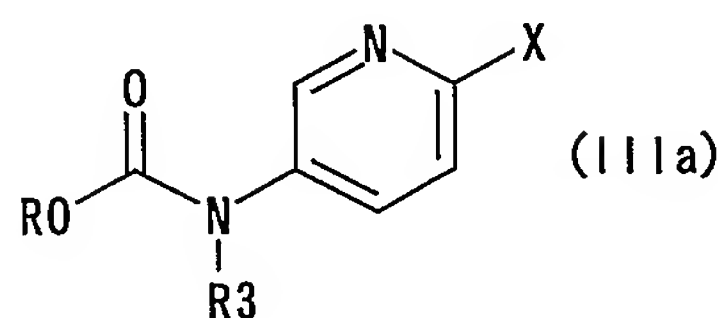
(6) 治療有効量の前記(1) 記載のN-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする前立腺癌治療剤。

(7) 治療有効量の前記(1) 記載のN-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する前立腺癌治療剤の製造のための使用。

(8) 患者に治療有効量の前記(1) 記載のN-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を投与することを特徴とする前立腺癌の治療方法。

更に本発明のN-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体の製造に有用な中間体に関する。

(9) 下記一般式 (III a) で示される化合物またはその塩。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R^3 : H、又は低級アルキル

1) Xが F、Br、-CN、又は- CF_3 のとき

R : 低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、ニトロで置換されてもよいフェニル、又はOHで置換されてもよいスクシンイミド

但し、Rがtert-ブチルのときは、Xは、-CNを示す。

2) Xが Cl のとき

R : ハロゲノ低級アルキル、ニトロで置換されたフェニル、又はOHで置換されてもよいスクシンイミド)

発明を実施するための最良の形態

本発明について更に説明すると、次の通りである。

一般式 (I) で示される化合物について更に説明すると、次の通りである。

本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル」とは、 C_{1-6} アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチルなどの C_{1-4} アルキル、さらに好ましくは C_{1-3} アルキルである。

「ハロゲン」としてはたとえば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子などがあげられる。

「ハロゲノ低級アルキル」とは、前述の低級アルキルの任意の水素原子が上記ハロゲンに置換した基であり、好ましくは、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどが挙げられる。

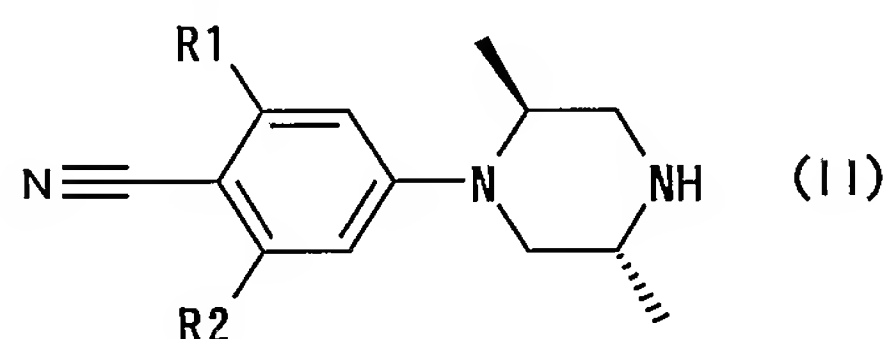
「シクロアルキル」とは、炭素数3乃至8のシクロアルキルを意味し、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。好ましくは炭素数3乃至6のシクロアルキルである。

「アリール」とは、炭素数 6 乃至 10 の芳香族炭化水素環を意味し、具体的にはベンゼン、ナフタレンである。

Cy としては、ピリジン環の 6 位が -CN、 -CF₃、又はハロゲンで置換されたピリジン-3-イル基が好ましい。

本発明化合物の製法としては、以下の製法が好ましい。

即ち、下記一般式 (I I) で示される化合物と、

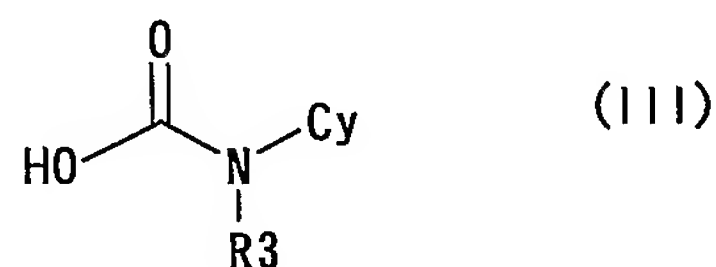


(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R¹ : Cl、F、Br、-CN、-CH₃、-CF₃、又は-O-低級アルキル

R² : H、F、又は-OCH₃)

下記一般式 (III) で示される化合物または、その反応性誘導体



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R³ : H、又は低級アルキル

Cy : 以下の a) 乃至 e) 群に示される基

a) - (CN、-COCH₃、若しくは-OCF₃で1置換された) ベンゼン

b) - (-SCF₃、-OCH₃、-NO₂、1-CN-シクロプロピル-1-イルから選択される基で1置換されたフェニル、又は、一方が-CN、他方が-OCF₃、 -OCH₃、 -CH₃、 -CF₃、若しくは Cl から選択される基により2置換された) ベンゼン

c) - (-CN、 -CF₃、ハロゲン、-OCH₂CF₃、シクロプロピルで置換された) ピリジン

d) - (低級アルキル若しくはシクロプロピルで1置換された) ピリミジン、

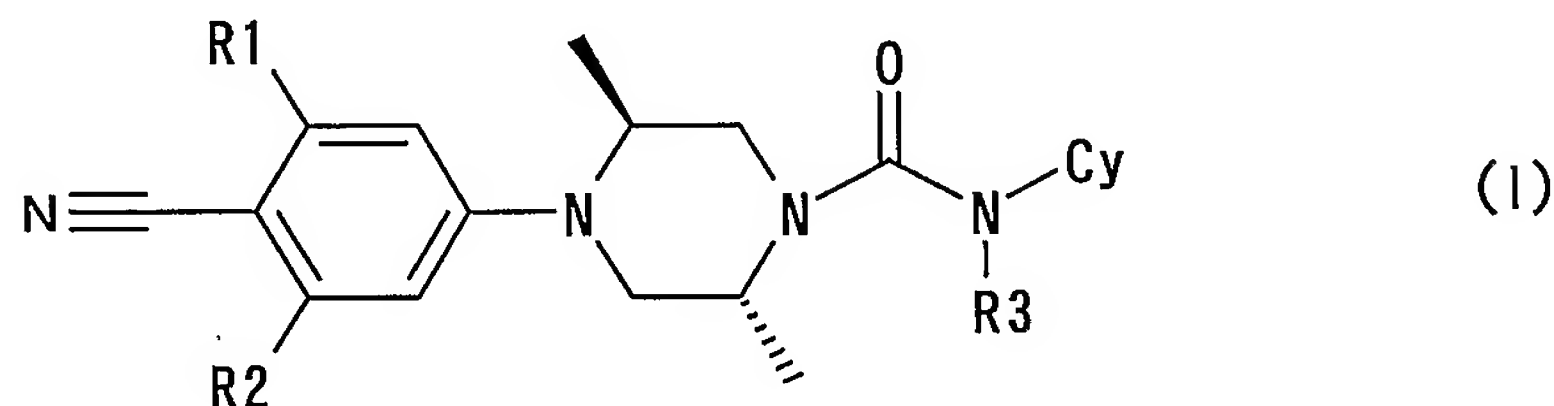
e) - (低級アルキルで置換されてもよい) イミダゾピリジン、

- (低級アルキル若しくはシクロアルキルで置換されてもよい) ベンゾピラジン、

- (-O-低級アルキル若しくはモルホリニルで置換されてもよい) キノキサリン

- （低級アルキル若しくはホルホルニルで置換されてもよい）キノリン、
- （低級アルキルで置換されてもよい）ベンゾチアゾール、
- イソキノリン、
- （低級アルキルで置換されてもよい）ベンゾチアジアゾール、
- （オキソで置換されてもよい）インドリジン又はテトラヒドロベンゾフラン）

を反応させることからなる一般式（I）



（式中の記号は前記の通りである。）で示されるN-フェニル-（2R, 5S）ジメチルピペラジン誘導体又はその塩を製造する方法。

上記製造法は、光学活性な出発物質である一般式（II）で示される化合物と、一般式（III）で示される化合物を反応させることにより、光学活性な本発明化合物（I）を効率よく得る方法である。

本製造法によれば、副作用が少なく、優れた前立腺縮小効果を有する経口活性に優れた本発明化合物（I）を得ることが出来る。

化合物（III）の反応性誘導体としては、カルバミド酸のメチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステルなどのアルキルエステル、トリフルオロメチルエステル、2, 2, 2-トリフルオロエチルエステルなどのハロゲン低級アルキルエステル、フェニルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステルなどのフェニルエステルや1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシアミン系の化合物等脱離性の良いアルコールから誘導されるカルバミド酸の活性エステル、カルバミド酸クロリド、カルバミド酸ブロミドの如きカルバミド酸ハライド、カルバミド酸アジド、対称型酸無水物、アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や、トリフェニルホスフィンなどの有機燐化合物とN-ブロモスクシンイミド等の活性化剤の組み合わせで得られる燐酸系の混合酸無水物などの混合酸無水物、イソシアナートが挙げられる。

本発明化合物（I）は、アミド結合に基づく幾何異性体が存在する。置換基の種類に

よっては、1個乃至複数個の炭素、窒素、硫黄等の不斉中心や軸不斉を有する場合もあり、これに基づく(R)体、(S)体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。また、置換基の種類によっては、二重結合を有するので、(Z)体、(E)体等や、さらにシクロヘキサン等の環に基づくシス体、トランス体等の幾何異性体が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。

本発明化合物は塩を形成する。具体的には、無機酸若しくは有機酸との酸付加塩、あるいは無機若しくは有機塩基との塩であり、製薬学的に許容しうる塩が好ましい。これらの塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくは燐酸等の鉱酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸若しくは、トルエンスルホン酸等の有機酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸との付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩等を挙げることが出来る。更に4級アンモニウム塩であることもできる。4級アンモニウム塩は、具体的には低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラートまたはベンジルハライド等であり、好ましくはメチルヨージドまたはベンジルクロリド等である。

更に、本発明化合物は水和物、エタノール和物等の溶媒和物を形成することがあり、化合物によっては結晶多形を有する場合もあり、これらを全て包含する。

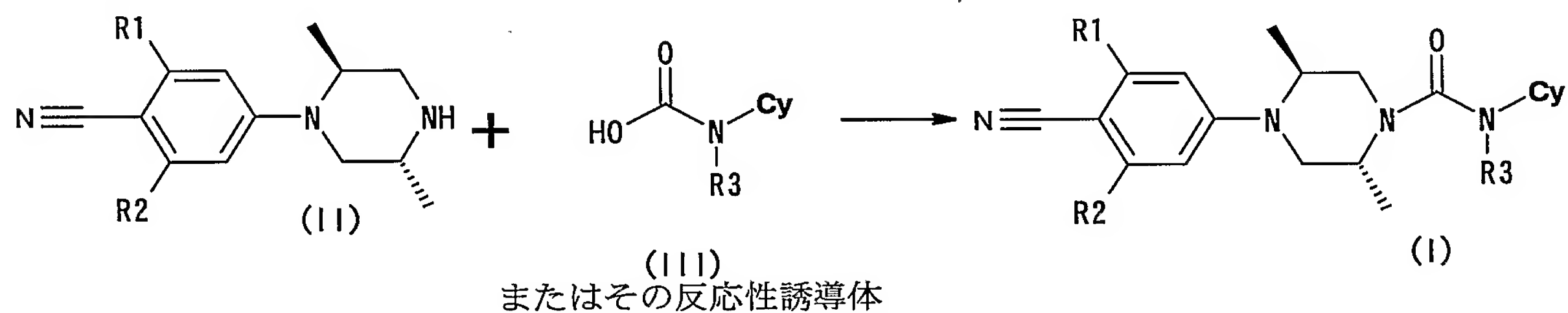
更に本発明化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。本発明化合物の薬理学的に許容されるプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161 (1985)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163頁から198頁に記載されている基が挙げられる。具体的には、加水分解、加溶媒分解により又は生理学的条件の下で本発明の1級アミン、又は2級アミン、OH、COOH等に変換できる基であり、例としてはOH基のプロドラッグとしては、例えば $-OC(O)-$ 置換されてもよい低級アルキル $-C(O)OR$ (RはH又は低級アルキルを示す、以下同様)、 $-OC(O)-$ 置換されてもよい低級アルケニレン $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)-$ 置換されてもよいアリール、 $-OC(O)-$ 低級アルキル $-O-$ 低級アルキル $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)-C(O)R$ 、 $-OC(O)-$

一置換されてもよい低級アルキル、 $-\text{OSO}_2-$ 置換されてもよい低級アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{O}-$ フタリジル、5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イル-メチルオキシ等が挙げられる。

本発明の化合物(I)およびその医薬品として許容される塩は、優れた抗アンドロゲン作用と経口活性に基づきアンドロゲンが増悪因子となる前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等の疾患の治療剤として有用である。

(製造法)

第一製法



(式中の記号は、前記のとおりである。以下同様。)

本製造法は、一般式(II)で示される置換アミン又はその塩と、一般式(III)で示される化合物又はその反応性誘導体とを反応させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により本発明化合物(I)を製造する方法である。

特に本発明においてはイソシアナート、カルバミド酸のアルキルエステル、ハロゲノ低級アルキルエステル、フェニルエステルおよび1-ヒドロキシスクシンイミドから得られる活性エステルとの縮合反応が有利である。

また、(III)に転移反応で変換可能なカルボン酸と(II)共存下にDPPAを作用させることにより系内でイソシアナートを発生させ一挙に(I)を得ることも可能である。本法は対応するカルボン酸より誘導されるイソシアナートが不安定な際等に有利である。

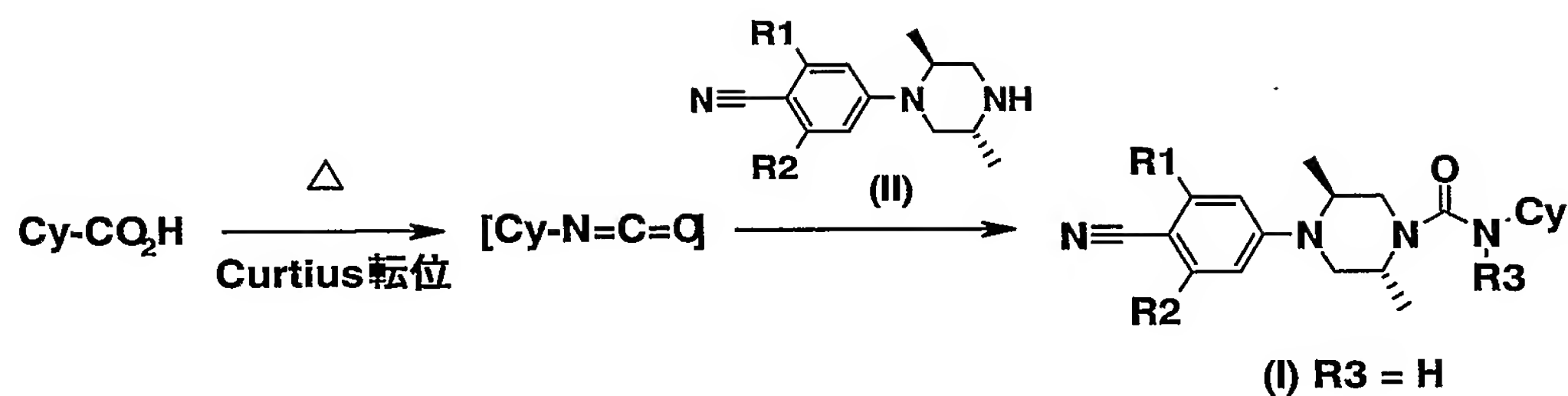
一方、カルボン酸を遊離酸で反応させるとき、又は活性エステルを単離せずに反応させる時など、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等の縮合剤を使用するのが好適である。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン(THF)等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンやジメチルイミダゾリジノン(DMI)等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

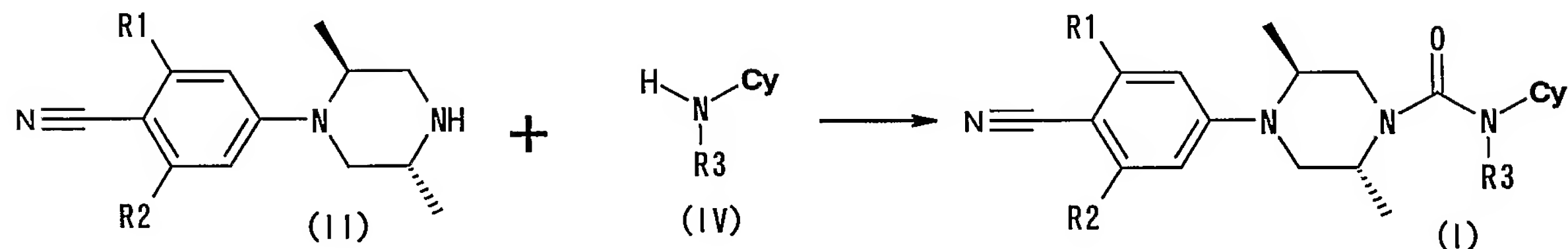
反応に際して、置換アミン(II)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMAP、ピコリン、ルチジン、コリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,4-ジメチルピペラジン、水素化ナトリウム(NaH)、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。またテトラブチルアンモニウムブロミドの様な相間移動触媒、18-クラウン-6、15-クラウン-5などのクラウンエーテル類の添加により反応を加速することも可能である。またピリジンなどは溶媒とすることもできる。

この際分子内に存在する酸素原子、硫黄原子、窒素原子等は保護基と結合していることが望ましい場合があり、このような保護基としてはGreene及びWuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜使い分けることができる。

なお、種々のカルボン酸を公知の転位反応により相当するイソシアナートへ変換した後に、アミン誘導体(II)を作用させて(I)を得る製法では、例えば大量合成時においては、上記転位反応の際に急激な発熱反応により危険を伴う場合がある。したがって、イソシアナートの代わりに種々のカルバミド酸エステル(III)を使用することにより、より安全でかつ効率的に(I)を得ることが出来る。



第二製法



(式中の記号は、前記のとおりである。)

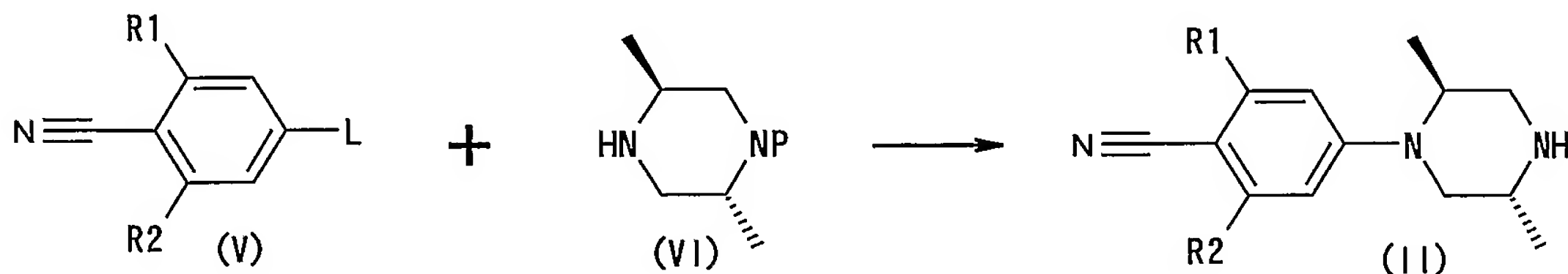
本製造法は、一般式(II)で示される置換アミン又はその塩を、炭酸または炭酸と等価な反応性誘導体と反応させた後、一般式(IV)で示される化合物を作用させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により本発明化合物(I)を製造する方法である。

炭酸と等価な反応性誘導体として、ホスゲン、ホスゲンダイマー、トリホスゲン、CDI、N,N-ジサクシニミジルカーボナート(DSC)、フェニルクロロカーボナートまたは公知の等価体を使用可能である。

なお、反応に際し、第一製法で示した条件が使用可能である。

上記の製法に従って合成した本発明化合物は、公知の反応を用いた官能基等の変換により、他の本発明化合物に変換可能である。

原料製法 1



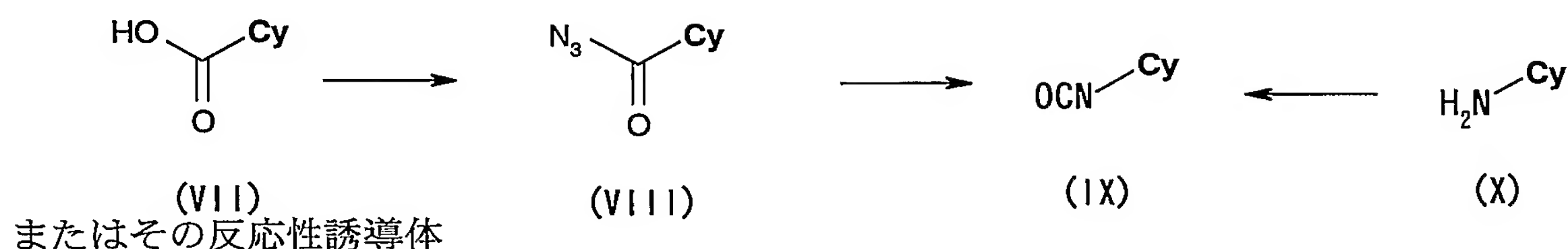
(上記の式においてLはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等ハロゲン、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ等のアミンと反応して置換可能な官能基を表す。またPはベンジル、アリル、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の窒素原子の保護基又は水素原子を表す。)

本製造法で使用する化合物(II)は、化合物(V)を2, 6-トランスジメチルピペラジンまたはそのN-置換誘導体(VI)と反応させ、適切な反応により保護基(P)を除去して得ることができる。この際光学活性な(VI)を用いることにより光学活性な(II)が合成可能である。光学活性な(VI)として、Pがアリル、ベンジル、tert-ブトキシカルボニルの誘導体は公知である。また(VI)がラセミ体又は2, 5-トランスジメチルピペラジンの場合は、光学活性な環境下縮合反応を行うことにより光学活性な(II)を得ることが可能である。もしくは生成したラセミ体を光学分割することにより、光学活性な(II)を得ることができる。このような光学分割の方法としては、例えばDAICEL社の光学分割カラムCHIRALCEL OH-HおよびCHIRALPAK AD-Hのような既知の光学活性カラムが使用可能である。また、光学活性な酸を用いた光学分割も可能であり、この際使用される光学活性なカルボン酸として、酒石酸、ジパトルオイル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、カンファスルホン酸、マンデル酸のような有機酸が使用可能である。このような光学分割法は有機合成化学協会編、”有機合成ハンドブック”，丸善，東京，1990年P760等に記載されている。なお、反応に際して、(VI)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMAP、ピコリン、ルチジン、1, 8-ビストリメチルアミノナフタレン、DBU、DBN、DABCO、LDAなどの有機塩基又はNaH、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。またテトラブチルアンモニウムブロミドの様な相間移動触媒、18-クラウン-6、15-クラウン-5などのクラウンエーテル類の添加により反応を加速することも可能である。ピリジンなどは溶媒とすることもできる。更に触媒として有機金属触媒を用いることも好適であり、このような例としてYang, Bryant H.; Buchwald, Stephen L.. Journal of Organometallic Chemistry (1999), 576(1-2), 125-146に記載された条件等が使用可能である。

反応は使用する基質や条件によっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、エタノール、メタノール等のアルコール性溶媒、アセトニトリル、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、DMI やジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温

乃至加熱下に行われる。

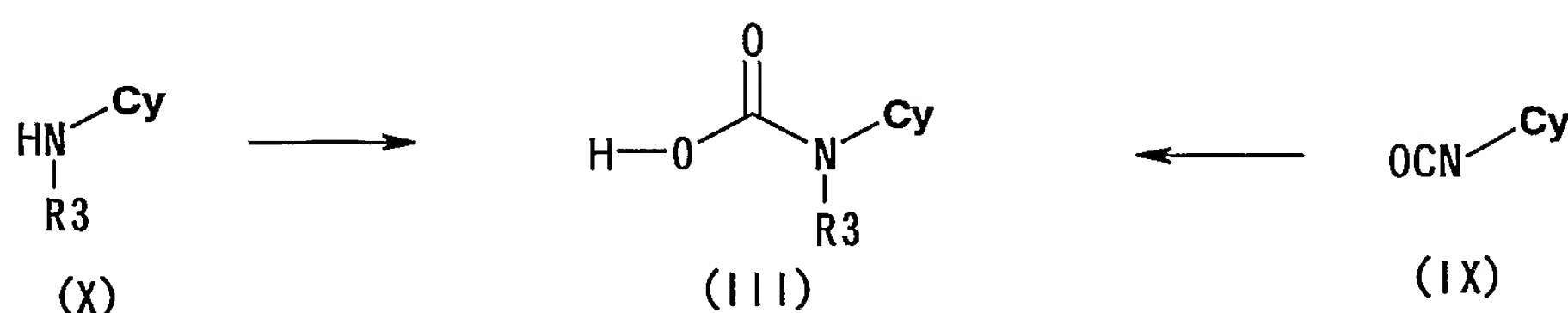
原料製法 2



第一製法で使用する(III)の反応性誘導体のひとつであるイソシアナート(IX)は、対応するカルボン酸(VII)、アミド、酸ヒドラジド等のカルボン酸誘導体から公知の(Curtius)転移反応等を利用することにより合成することが好適である。カルボン酸(VII)からイソシアナート(IX)に変換する際は、カルボン酸を一旦酸クロリドや混合酸無水物、活性エステル等の反応性誘導体に変換した後アジ化ナトリウム等と反応させ、酸アジド(VIII)を得、ついで加熱または光の照射、ルイス酸等の活性化剤の添加等によりイソシアナート(IX)へと変換する方法等が有利である。このようなカルボン酸の活性化の条件として第一製法のカルバミド酸の活性化に記載した方法が適応可能である。また DPPA 等を使用するとカルボン酸から酸アジドへの変換が容易であり、場合によっては一挙にイソシアナートへと変換することも可能である。一方、対応するアミン誘導体(X)をホスゲン、またはホスゲン等価体と反応させ、イソシアナートとする事も可能である。このような等価体としてホスゲンダイマー、トリホスゲン、CDI、クロロフェニルカーボナート、DSC や、ジ tert-ブチルジカーボナートおよび DMAP の組み合わせ等が挙げられる。この際、塩基の添加や加熱により反応を円滑に進行させることが出来る。

これらの反応に際し、第一製法で示した各種条件が使用可能である。

原料製法 3



一方、化合物(III)またはその反応性誘導体は、対応するアミン誘導体(X)をホスゲン、またはホスゲン等価体と反応させ、ついで各種アルコール、フェノール誘導体又は1-ヒドロキシスクシンイミドの様な窒素原子が保護された N-ヒドロキシアミンを作用さ

せることにより合成可能である。またメチルクロロカーボナートやクロロフェニルカーボナートのような各種のハロカーボナートエステルと反応させることにより、または前述のイソシアナート(IX)を各種アルコールまたはフェノール誘導体と作用させる等の公知の反応により得られる。一方 DSC をアミン誘導体(X)と反応させ、合成することも好適である。本反応に際し、第一製法で示した各種の条件が使用可能である。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、その塩、その水和物、その溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離精製される。本発明化合物(I)の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物や反応剤または反応条件を使用することにより、立体選択的に合成するか、または異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ体の光学分割（例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等）により、立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.01～50mg程度、非経口投与の場合成人1日当たり0.001～5mg程度であり、これを1回で、あるいは2～4回に分けて投与する。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸の

ような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【実施例】

以下に実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。本発明は、これらの実施例に何ら制限されるものではない。尚、実施例で用いられる原料化合物の製造方法を参考例として説明する。

参考例 1 - 1

4-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

特許文献4 参考例 12-2 記載の方法により得られる (2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン 10.0g を含む DMI 25ml 及びアセトニトリル 25ml 溶液中に、2,4-ジフルオロベンゾニトリル 8.17g 及び炭酸セシウム 31.9g を加え、120℃で2日攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えた後水洗し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-酢酸エチル(85:15, v/v)溶出部を、クロロホルムから結晶化を行い表題化合物 4.84g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 0.98 (3H, d), 1.14 (3H, d), 2.25-2.36 (1H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 2.98-3.12 (1H, m), 3.27-3.36 (1H, m), 3.50 (1H, d), 3.55-3.69 (2H, m), 4.00-4.18 (1H, m), 6.78 (1H, dd), 6.87 (1H, dd), 7.20-7.40 (5H, m), 7.55 (1H, t)

同様にして以下の化合物を合成した。

参考例 1 - 2

4-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 0.98 (3H, d), 1.14 (3H, d), 2.24-2.39 (1H, m), 2.76 (1H, dd), 3.27-3.36 (1H, m), 3.50 (1H, d), 3.55-3.69 (2H, m), 4.06-4.20 (1H, m), 6.91 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 7.20-7.41 (5H, m), 7.61 (1H, d)

参考例 1 - 3

4-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-メチルベンゾニトリル

(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン 3.81g の DMI 20ml 溶液に 4-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル 3.80g 及びジイソプロピルエチルアミン 7.27g を加え、封管中 210°C で 2 日攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えた後水洗し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-酢酸エチル (85 : 15, v/v) 溶出部より表題化合物 1.50g を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.07 (3H, d), 1.18 (3H, d), 2.29-2.36 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.87 (1H, dd), 3.03-3.14 (1H, m), 3.24-3.32 (1H, m), 3.36-3.45 (1H, m), 3.58 (1H, d), 3.64 (1H, d), 3.86-3.98 (1H, m), 6.61-6.68 (2H, m), 7.24-7.45 (6H, m)

参考例 2

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-メチルベンゾニトリル

4-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-メチルベンゾニトリル 1.81g をジクロロエタン 50ml に溶解し、1-クロロエチルクロロカーボナート 1.62g を加え、一夜加熱還流した。反応溶液を濃縮した後、メタノール 50ml を加え、一夜加熱還流した。反応溶液を濃縮した後、水を加え、エーテルで洗浄した。水相を 1M 水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、表題化合物 1.11g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.03-1.09 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.45-2.53 (1H, m), 3.05-3.22 (4H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 6.75-6.81 (1H, m), 6.83-6.88 (1H, m), 7.47 (1H, d)

参考例 3 - 1

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(2 R, 5 S) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル 9.74g の DMI 25ml 及びアセトニトリル 25ml 溶液に 2, 4 - ジフルオロベンゾニトリル 5g 及び炭酸セシウム 11.4g を加え、120℃で 2 日攪拌した。反応溶液を水に投入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (80 : 20, v/v) 溶出部より表題化合物 4.66g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.16 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.49 (9H, s), 3.23-3.48 (2H, m), 3.75-4.06 (2H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 6.50 (1H, dd), 6.58 (1H, dd), 7.40 (1H, dd)

参考例 3 - 2

(2 R, 5 S) - 4 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.17 (3H, d), 1.24 (3H, d), 1.49 (9H, s), 3.27-3.50 (2H, m), 3.70-4.06 (2H, m), 4.31 (1H, br s), 4.50 (1H, br s), 6.91 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 7.62 (1H, d)

参考例 3 - 3

(2 R, 5 S) - 4 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル

FABMS 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 3 - 4

(2 R, 5 S) - 4 - (3 - ブロモ - 4 - シアノフェニル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.15 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.49 (9H, s), 3.23-3.45 (2H, m), 3.70-4.10 (2H, m), 4.31 (1H, br s), 4.50 (1H, br s), 6.73 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.44 (1H, d)

参考例 3 - 5

(2 R, 5 S) - 4 - (4 - シアノ - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル

FABMS 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 3 - 6

(2 R, 5 S) - 4 - (3, 4 - ジシアノフェニル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.18 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.49 (9H, s), 2.73 (1H, dd), 3.11-3.19 (1H, m), 6.97 (1H, dd), 7.07, (1H, d), 7.57 (1H, d)

参考例 4-1

4-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル

4-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンゾニトリル5.17gをTHF20ml及びメタノール6mlに溶解し、ポタシウム tert-ブトキシド9.83gを加え、一夜室温にて攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-酢酸エチル(80:20, v/v)溶出部より表題化合物4.72gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.01 (3H, d), 1.13 (3H, d), 2.24-2.34 (1H, m), 2.73-2.84 (1H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.26-3.36 (1H, m), 3.46-3.58 (2H, m), 3.65 (1H, d), 3.86 (3H, s), 4.05-4.19 (1H, m), 6.46 (1H, d), 6.52 (1H, dd), 7.20-7.42 (6H, m)

同様にして以下の参考例を合成した。

参考例 4-2

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

FABMS 346 [M+H]⁺

参考例 4-3

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-フルオロ-6-メトキシベンゾニトリル

参考例 4-1 と同様に 4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2, 6-ジフルオロベンゾニトリル及び1等量のポタシウム tert-ブトキシドを用いて合成した。

FABMS 264 [M+H]⁺

参考例 4-4

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2, 6-ジメトキシベンゾニトリル

参考例 4-1 と同様に 4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]

ー 2, 6-ジフルオロベンゾニトリル及び4.6等量のポタシウム tert-ブトキシドを用いて合成した。

FABMS 276 [M+H]⁺

参考例 5

(2 R, 5 S) - 4 - (3-tert-ブトキシ-4-シアノフェニル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(2 R, 5 S) - 4 - (3-フルオロ-4-シアノフェニル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 3.12gをTHF20mlに溶解し、ポタシウム tert-ブトキシド1.40gを加え、一夜加熱還流した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し表題化合物1.11gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.13 (3H, d), 1.24 (3H, d), 1.46 (9H, s), 1.49 (9H, s), 3.18-3.40 (2H, m), 3.70-4.05 (2H, m), 4.25-4.60 (2H, m), 6.46 (1H, d), 6.53 (1H, dd), 7.37 (1H, d)

参考例 6 - 1

4-[(2 S, 5 R) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] - 2-フルオロベンゾニトリル

(2 R, 5 S) - 4 - (4-シアノ-3-フルオロフェニル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル15.0gをジクロロメタン150mlに溶解し、トリフルオロ酢酸30mlを加え、室温にて一夜攪拌した。反応溶液を留去した後、1 M塩酸を加えクロロホルムで洗浄した。水相を5 Mの水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を留去し表題化合物12.0gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20 (3H, d), 1.21 (3H, d), 2.70 (1H, dd), 3.04-3.13 (1H, m), 3.22-3.37 (3H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 6.59 (1H, dd), 6.62 (1H dd), 7.40 (1H, dd)

なお、キラルカラムを用いた光学純度検定を行ない、純粋な光学活性体であることを確認した。

HPLC保持時間: 17.00 min. (カラム: ダイセル社製 CHIRALCEL OD-H、サイズ:

0.46cmI.D. X 25cmL., 移動層：ヘキサン：イソプロパノール：ジエチルアミン
(600:400:1) [vol.%]、流速：0.5ml/min., 温度：35℃、波長：254 nm)

同様にして以下の参考例を合成した。

なお、参考例 6-1, 6-2, 6-4 は、参考例 2 と同様の方法によっても合成し、
それらの物性値は、ここに記載した物性値に一致した。

参考例 6-2

2-クロロ-4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.16-1.22 (6H, m), 2.69 (1H, dd), 3.00-3.36 (4H, m), 3.64-3.74
(1H, m), 6.75 (1H, dd), 6.87 (1H, d), 7.46 (1H, d)

HPLC 保持時間：16.02 min. (参考例 6-1 と同様の分析条件)

参考例 6-3

2-ブロモ-4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.17 (3H, d), 1.20 (3H, d), 2.71 (1H, dd), 2.99-3.09 (1H, m),
3.22-3.35 (3H, m), 3.62-3.76 (2H, m), 6.79 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.44 (1H, d)

HPLC 保持時間：12.2 min (カラム：ダイセル社製 CHIRALCEL OD-H、サイズ：
0.46cmI.D. X 25cmL., 移動層：ヘキサン：イソプロパノール：ジエチルアミン
(700:300:5) [vol.%]、流速：0.5ml/min., 温度：40℃、波長：230 nm.)

参考例 6-4

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.12 (3H, d), 1.17 (3H, d), 2.69 (1H, dd), 2.89 (1H, dd), 3.16-3.32
(4H, m), 3.48-3.59 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.41 (1H, d), 6.51 (1H, dd), 7.39 (1H, d)

HPLC 保持時間：13.40 min. (参考例 6-1 と同様の分析条件)

参考例 6-5

2-tert-ブトキシ-4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.11 (3H, d), 1.17 (3H, d), 1.46 (9H, s), 2.60-2.76 (1H, m),,
2.78-2.92 (1H, m), 3.13-3.35 (3H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 6.60 (1H, d), 6.65 (1H, dd),

7.39 (1H, d)

参考例 6 - 6

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2, 6-ジフルオロベンゾニトリル

FABMS 252 [M+H]⁺

参考例 6 - 7

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]フタロニトリル

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.21 (3H, d), 1.23 (3H, d), 2.73 (1H, dd), 3.11-3.19 (1H, m), 3.29-3.39 (3H, m), 3.73-3.84 (1H, m), 7.00 (1H, dd), 7.09, (1H, d), 7.56 (1H, d)

参考例 6 - 8

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

FABMS 284 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 14.8 min. (参考例 6 - 1 と同様の分析条件)

参考例 7

(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 メチル

6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン3.00gをピリジン15mlに溶解し、氷冷下クロロギ酸メチル2.1mlを加えた後室温で2時間攪拌した。反応溶液に氷冷下飽和重曹水30mlを加え1時間攪拌後、析出した結晶を濾過し、水洗後減圧乾燥して表題化合物3.88gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.82 (3H, s), 7.39 (1H, br s), 7.65 (1H, d), 8.16-8.22 (1H, m), 8.58-8.63 (1H, m)

参考例 8 (参考例 7 の別法)

6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸1.91gを酢酸エチルに懸濁し、トリエチルアミン1.52g及びDPPA3.03gを加え、3時間攪拌した。飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、溶媒を留去して、6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸アジド2.0gを固体として得た。得られた酸アジドをトルエン20mlに溶解し、30分加熱還流し5-イソシアナート-2-(トリフルオロメチル)ピリジンへと変換した後、室温にてメタノール1mlを加え1時間攪拌した。反応溶液を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を留去し、表題化合物1.2gを得た。

上記参考例 7 あるいは参考例 8 と同様の手法により、以下の化合物もまた、合成可能である。

- ・ (6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 メチル
- ・ (6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 メチル
- ・ (6-シアノ-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 メチル
- ・ (6-シアノ-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 *tert*-ブチル
- ・ (6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 エチル
- ・ (6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 エチル
- ・ (6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 エチル
- ・ (6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 フェニル
- ・ (6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 フェニル
- ・ (6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 フェニル
- ・ (6-シアノ-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 フェニル
- ・ (6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 4-ニトロ-フェニルエステル
- ・ (6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 4-ニトロ-フェニルエステル
- ・ (6-クロロ-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 4-ニトロ-フェニルエステル
- ・ (6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 4-ニトロ-フェニルエステル
- ・ (6-シアノ-ピリジン-3-イル)-カルバミド酸 4-ニトロ-フェニルエステル

参考例 9 - 1

2-メチルピリミジン-5-カルボン酸 エチル

60%NaH762mgをエーテル25mlに懸濁し、氷冷下ギ酸エチル20gを滴下した。次いで、3,3-ジエトキシプロパン酸エチル5.0gのエーテル溶液12mlを滴下した。同温度にて2日攪拌した後、アセトアミジン塩酸塩2.50gを加え、室温にて1日攪拌した。反応溶液に酢酸5ml及び水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:7, v/v)溶出部より表題化合物2.93gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.34 (3H, t), 2.71 (3H, s), 4.36 (2H, q), 9.12 (2H, s)

同様にして以下の参考例を合成した。

参考例 9 - 2

2-tert-ブチルピリミジン-5-カルボン酸 エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.33 (3H, t), 1.38 (9H, s), 4.37 (2H, q), 9.19 (2H, s)

参考例 9 - 3

2-シクロプロピルピリミジン-5-カルボン酸 エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.04-1.22 (4H, m), 1.33 (3H, t), 2.25-2.36 (1H, m), 4.35 (2H, q), 9.05 (2H, s)

参考例 10

4-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル

1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼン10gをDMF20mlに溶解し、水0.2mlを加えた。次いでアルゴン気流下シアン化亜鉛3.72g及び1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン484mg及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム484mgを加え、140℃にて2時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、塩化アンモニウム、アンモニア水、水を加え、生成した固体を濾取した。次いでこの固体をメタノールにて洗浄し、洗液を濃縮して表題化合物5.7gを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 2.50 (3H, s), 7.21-7.31 (1H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.88 (1H, dd)

参考例 11

(2R, 5S)-4-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニルクロリド

トリホスゲン1.15gをジクロロメタン30mlに溶解し、氷冷下4-[(2S, 5R)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル3.0g及びトリエチルアミン1.62mlのジクロロメタン30ml溶液を滴下し、1日攪拌した。水洗後、有機層を希塩酸で洗浄し、溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:3, v/v)溶出部より、表題化合物1.44gを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.07 (1.3H, d), 1.11 (1.7H, d), 1.23 (1.7H, d), 1.25 (1.3H, d),

3.40-3.58 (2H, m), 3.70-3.96 (2H, m), 4.32-3.58 (2H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.86 (1H, d) FABMS 346 [M+H]⁺

参考例 1 2 - 1

2-メチルピリミジン-5-カルボン酸

2-メチルピリミジン-5-カルボン酸 エチル 2.9g をエタノール 30ml および 1M 水酸化ナトリウム水溶液 20ml 中 2 時間攪拌した。溶媒を留去し適量の水およびジエチルエーテルを添加し分液操作を行なった。得られた水層を 1M 塩酸水溶液にて弱酸性とした後に生じた結晶を濾取し、水で洗浄後乾燥を行い表題化合物 1.9g を得た。

FABMS 139 [M+H]⁺

同様にして以下の参考例を合成した。

参考例 1 2 - 2

2-tert-ブチルピリミジン-5-カルボン酸

FABMS 181 [M+H]⁺

参考例 1 2 - 3

2-シクロプロピルピリミジン-5-カルボン酸

FABMS 165 [M+H]⁺

参考例 1 3 - 1

2-シクロプロピルキナゾリン-6-カルボニトリル

4-フルオロ-3-ホルミルベンゾニトリル 1.5g、炭酸カリウム 2.0g、モレキュラーシーブス 4A 2.3g およびシクロプロパンカルボキシイミダミド塩酸塩 1.7g をアセトニトリル 60ml に懸濁し、6 日加熱還流した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (8:2, v/v) 溶出部より、表題化合物 220mg を無色固体として得た。

FABMS 196 [M+H]⁺

参考例 1 3 - 2

アセトアミジン塩酸塩を用い、参考例 13-1 と同様の操作により、2-メチルキナゾリン-6-カルボニトリルを合成した。

FABMS 170 [M+H]⁺

参考例 1 4 - 1

2-シクロプロピルキナゾリン-6-カルボン酸

2-シクロプロピルキナゾリン-6-カルボニトリル 210mg および水酸化カリウム 450mg を 2-プロパノール 8ml 及び水 1ml に溶解し、一夜加熱還流した。塩酸を加え溶媒を留去し、表題化合物を粗カルボン酸として得た。

FABMS 215[M+H]⁺

参考例 1 4 - 2

参考例 14-1 と同様の方法により、2-メチルキナゾリン-6-カルボン酸を合成した。

FABMS 189[M+H]⁺

参考例 1 5

2-メトキシ-6-ニトロキノキサリン

2-クロロ-6-ニトロキノキサリン 1.16g を THF 10ml に溶解し、ソジウムメトキシド 1.0g を加え、30 分加熱還流し溶媒を留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去した後、残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化を行い、表題化合物 776mg を得た。

FABMS 206[M+H]⁺

参考例 1 6

2-モルホリノ-6-ニトロキノキサリン

2-クロロ-6-ニトロキノキサリン 1.16g を THF 10ml に溶解し、モルホリン 20ml を加え、30 分加熱還流し溶媒を留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去した後、残留物をジエチルエーテルで結晶化を行い、表題化合物 1.5g を得た。

FABMS 261[M+H]⁺

参考例 1 7 - 1

2-メトキシキノキサリン-6-アミン

2-メトキシ-6-ニトロキノキサリン 726mg をメタノール 20ml に溶解し、鉄粉 1.0g および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え一夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いて

濾別した後、溶媒を留去した。残留物に重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム-メタノール(100 : 1, v/v)より表題化合物 770mg を得た。

FABMS 176[M+H]⁺

参考例 17-2

参考例 17-1 と同様に、2-モルホリノキノキサリン-6-アミンを得た。

FABMS 231[M+H]⁺

参考例 17-3

参考例 17-1 と同様に、2-モルホリノ-6-ニトロキノリンを還元して 2-モルホリノキノリン-6-アミンを得た。

FABMS 230[M+H]⁺

参考例 18

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸メチル 866mg をメタノール 10ml に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 5ml を加え一夜攪拌した。1M 塩酸 5ml を加え溶媒を留去した。少量の水、エタノール及びメタノールを加え、結晶を濾取し、表題化合物 530mg を得た。

FABMS 163[M+H]⁺

実施例 1-1

(2R, 5S)-4'-シアノ-4-(4-シアノ-3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサニリド

4-[(2S, 5R)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-フルオロ-6-メトキシベンゾニトリル 500mg をアセトニトリル 20ml に溶解し、4-イソシアナートベンゾニトリル 274mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルを加え濾過した。濾液を留去し、得られた粉末をヘキサン-酢酸エチル(85 : 15, v/v)より結晶化し、表題化合物 535mg を得た。

実施例 2-1

(2R, 5S) - 4 - (4 - シアノ - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

2-フルオロイソニコチン酸875mgを酢酸エチル20mlに懸濁し、オキザリルクロリド0.76ml及びDMF0.01mlを加え、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、再度酢酸エチルを加え溶媒を留去した。得られた2-フルオロイソニコチン酸クロリドを酢酸エチル20mlに溶解し、氷冷下ソジウムアジド1.01gを加え、室温にて2時間攪拌した。飽和重曹水次いで水にて有機層を洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。トルエンを加え、再度溶媒を留去し、2-フルオロイソニコチン酸アジドを得た。得られた酸アジドをトルエン30ml中30分加熱還流し、2-フルオロ-4-イソシアナートピリジンへと変換した後、氷冷した。

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2, 6-ジフルオロベンゾニトリル1.09gを酢酸エチル5mlに溶解し、前述の反応溶液に滴下し室温にて18時間攪拌した。生成した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、表題化合物1.01gを無色結晶として得た。

実施例 3 - 1

(2R, 5S) - 4 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - N - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

2-シクロプロピルピリミジン-5-カルボン酸374mgを酢酸エチル10mlに懸濁し、トリエチルアミン345mg及びDPPA690mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水次いで水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。トルエンを加え、溶媒を留去し、2-シクロプロピルピリミジン-5-カルボン酸アジドを得た。得られた酸アジドをトルエン20mlに溶解し、30分加熱還流し、2-シクロプロピル-5-イソシアナートピリミジンへと変換し、反応溶液を氷冷した。4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-フルオロ-6-メトキシベンゾニトリル500mgを酢酸エチル3mlに溶解し、前述の反応溶液に滴下後、室温にて18時間攪拌した。反応溶液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-クロロホルム(3:97, v/v)溶出部より、得られた油状物を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化を行い、表題化合物626mgを得た。

実施例 4 - 1

(2 R, 5 S) - 4' - (1 - シアノシクロプロピル) - 4 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサニリド

1 - (4 - アミノフェニル)シクロプロパンカルボニトリル475mgをピリジン10mlに溶解し、氷冷下クロロフェニルカーボナート493mgを加え、室温にて24時間攪拌した。次いで4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-フルオロ-6-メトキシベンゾニトリル790mgのピリジン溶液5mlを滴下し、100℃にて1時間攪拌した。反応溶液を留去し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解した後、飽和重曹水次いで水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)溶出部より表題化合物751mgを得た。

実施例 5

(2 R, 5 S) - 4' - シアノ - 4 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2' - トリフルオロメトキシピペラジン - 1 - カルボキサニリド

60%NaH185mgをDMF10mlに懸濁し、室温にて4-アミノ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル855mgを加え、50℃にて10分攪拌した。

(2 R, 5 S) - 4 - [4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボニルクロリド1.33gをDMF30mlに溶解し、室温にて前述の反応溶液を滴下し3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1, v/v)溶出部より、表題化合物1.08gを得た。

実施例 6 - 1

(2 R, 5 S) - 2' - シアノ - 4 - (4 - シアノ - 3 - メトキシフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 5' - トリフルオロメチルピペラジン - 1 - カルボキサニリド

60%NaH80mgをTHF10mlに懸濁し、室温にて2-アミノ-4-トリフルオロメチルベンゾニトリル337mgを加え、室温にて30分攪拌した。次いで、(2 R, 5 S) - 4 - [4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボニルクロリド558mgを加え、室温にて17時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を水洗後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1, v/v)溶出部より、表題化合物358mgを得た

実施例 7-1

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-2,5-ジメチル-N-(6-トリフルオロメチル-3-ピリジル)ピペラジーン-1-カルボキサミド

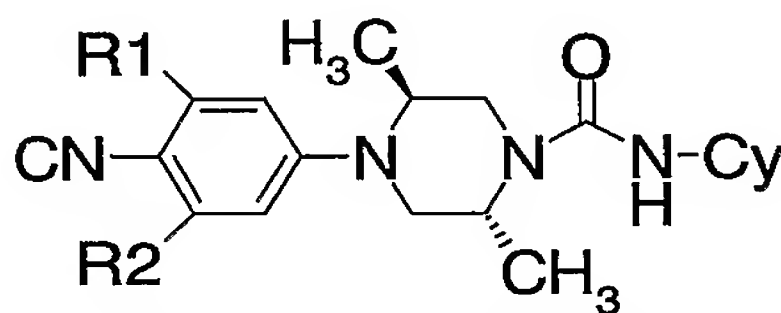
6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルカルバミド酸メチル500mgと4-[(2S, 5R)-2,5-ジメチルピペラジーン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル557mgをトルエン5mlに溶解し、DBU0.03mlを加え100℃に加熱し8時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(96:4, v/v)溶出部より、表題化合物450mgを得た。

以下の表に上記実施例及び上記実施例と同様の方法により合成した化合物の構造及び物性値を示す。

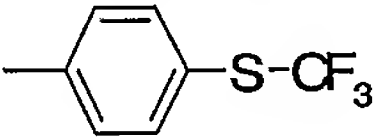
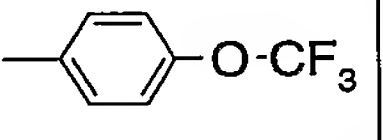
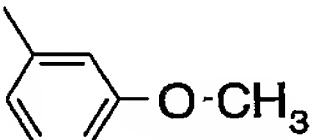
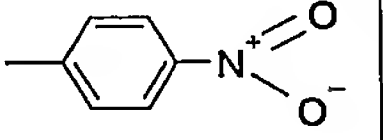
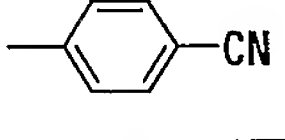
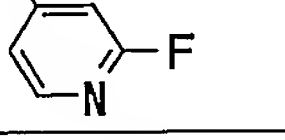
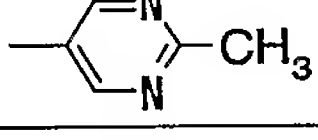
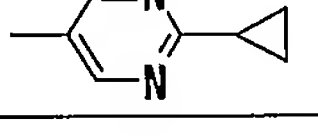
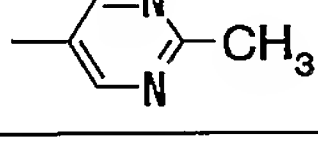
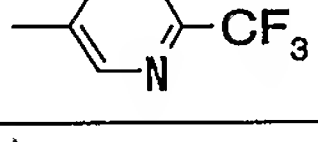
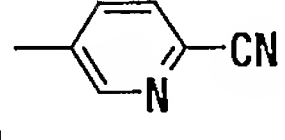
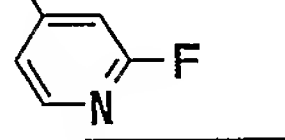
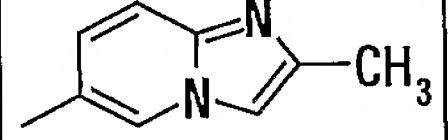
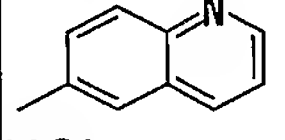
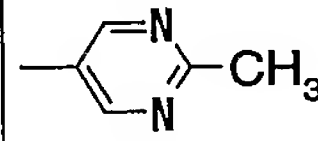
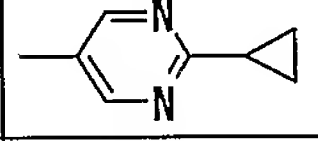
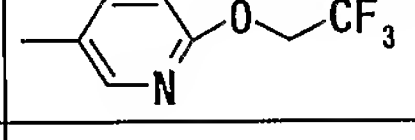
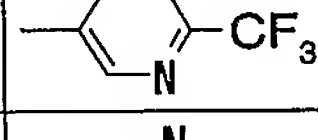
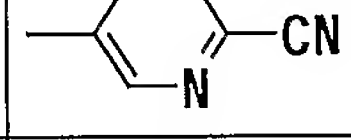
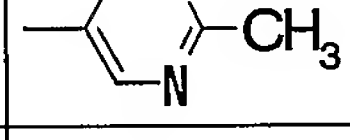
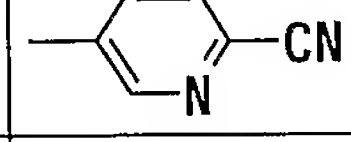
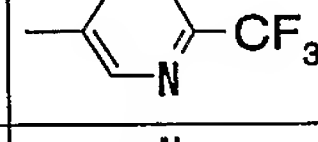
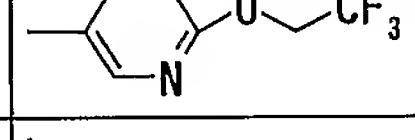
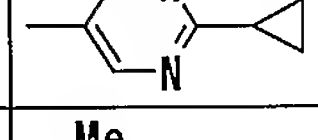
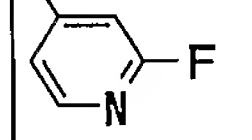
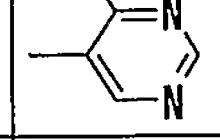
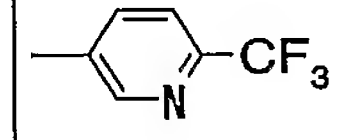
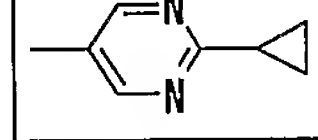
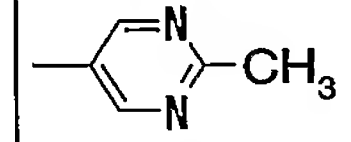
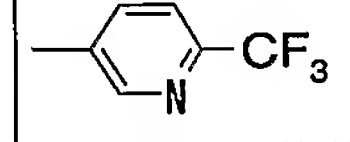
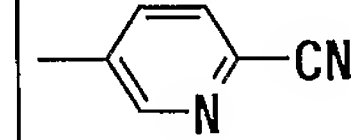
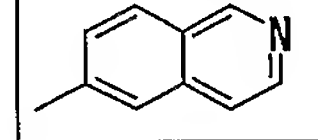
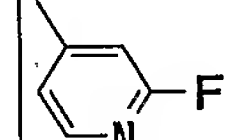
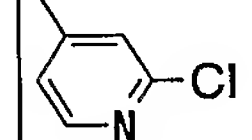
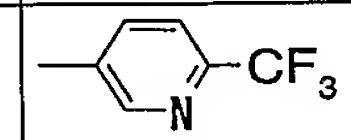
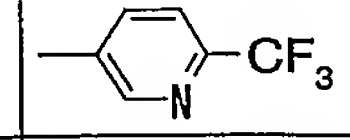
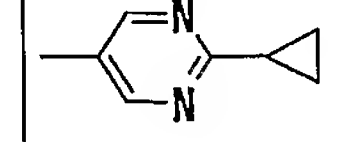
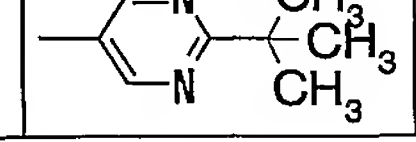
なお、表中の記号は以下の意味を有する。

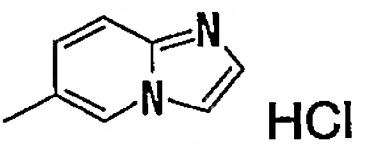
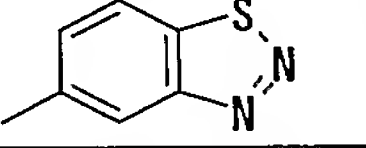
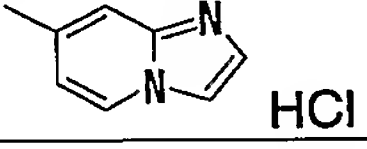
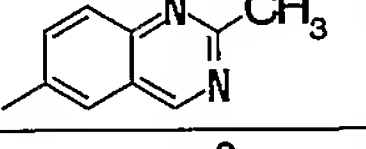
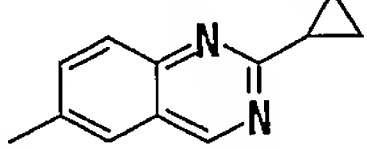
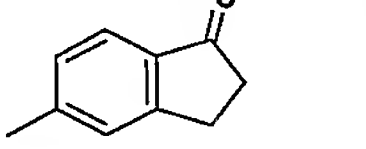
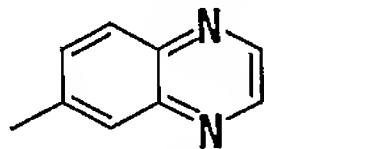
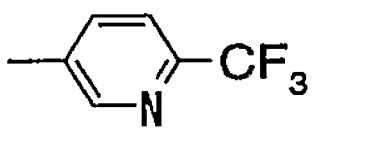
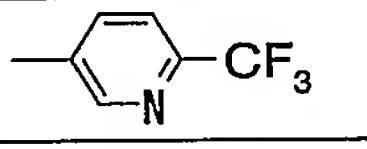
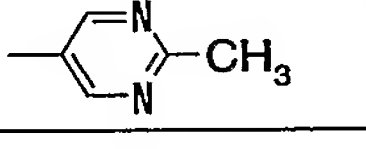
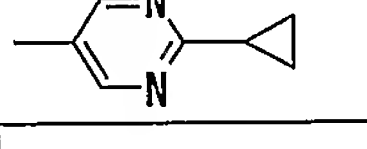
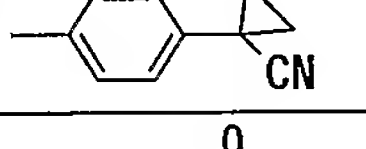
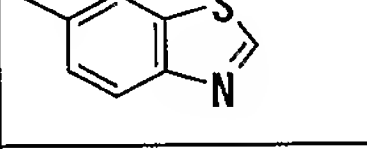
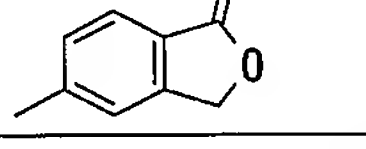
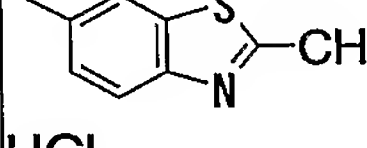
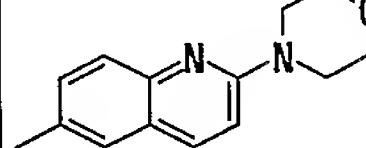
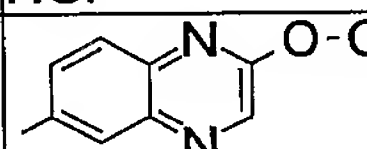
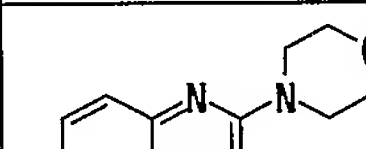
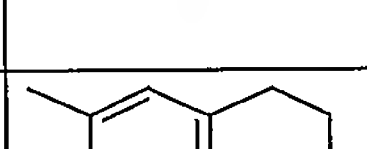
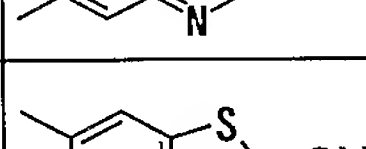
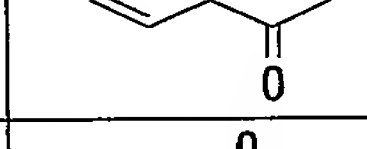
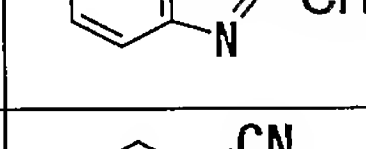
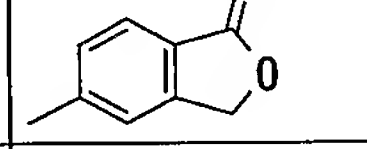
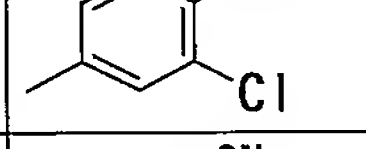
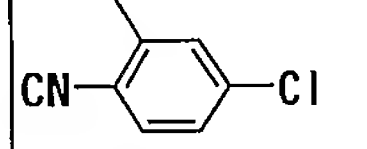
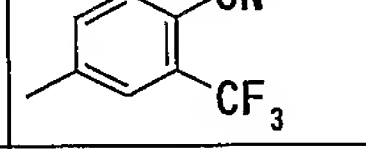
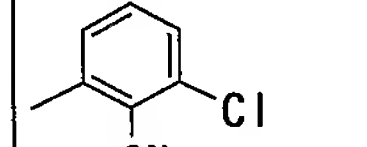
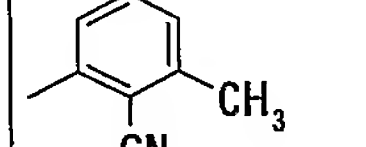
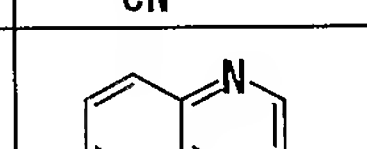
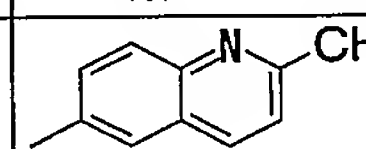
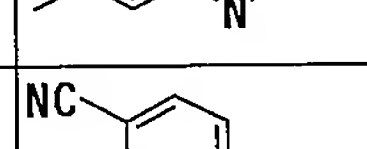
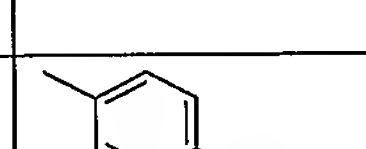
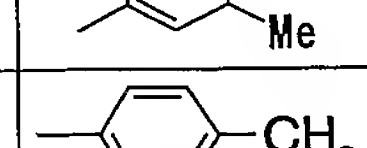
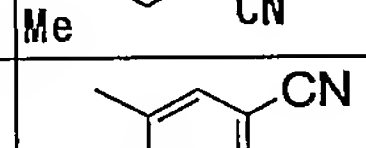
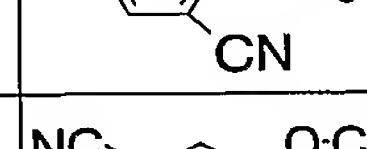
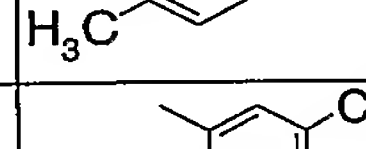
Ex. : 実施例番号、Me : メチル、MS : 特に記載がないときは、FABMS $[M+H]^+$ の値を意味する。mp : 融点 (°C)、再結晶溶媒を括弧内に示し、分解を示したものは(dec.)を記載した。HPLC : HPLC保持時間 (カラム : ダイセル社製CHIRALCEL OJ-H 4.6mm×250mm、移動層 : ヘキサン:エタノール(8:2), 流速 : 0.5ml/min, 温度 : 40℃、波長 : 254nm)

Table1



Ex.	R1	R2	Cy・塩	物性値	Ex	R1	R2	Cy・塩	物性値
1-1	OMe	F		MS: 408	1-2	Cl	H		MS: 394
1-3	OMe	H		MS: 390	1-4	Br	H		MS: 438
1-5	OMe	F		MS: 425	1-6	Cl	H		MS: 411
1-7	OMe	H		MS: 407	1-8	OMe	F		MS: 451

Ex.	R1	R2	Cy· 塩	物性値	Ex	R1	R2	Cy· 塩	物性値
1-9	OMe	H		MS: 465	1-10	OMe	H		MS: 449
1-11	OMe	H		MS: 395	1-12	OMe	H		MS: 410
1-13	CN	H		MS: 385	2-1	F	F		mp: 278-280 (dec.) (AcOEt)
2-2	CF3	H		MS: 419	3-1	OMe	F		MS: 425
3-2	OMe	F		MS: 399	3-3	OMe	F		mp:217-220 (AcOEt) MS: 452
3-4	OMe	F		MS: 409	3-5	OMe	F		MS: 402
3-6	OMe	F		MS: 437	3-7	OMe	F	 HCl	mp:184-190 (dec.) (MeOH-Et ₂ O)
3-8	Cl	H		MS:385	3-9	Cl	H		MS: 411
3-10	Cl	H		MS: 468	3-11	Cl	H		mp:222-224 (AcOEt-EtOH)
3-12	Cl	H		MS: 395	3-13	OMe	H		MS: 381
3-14	OMe	H		MS: 391	3-15	OMe	H		mp:211-212 (AcOEt)
3-16	OMe	H		MS: 464	3-17	OMe	H		MS: 407
3-18	OMe	H		MS: 384	3-19	OMe	H		MS: 381
3-20	F	H		mp:175-176 (AcOEt-hexane) MS: 422	3-21	Br	H		mp:98-101 (Et ₂ O)
3-22	Br	H		mp:116-118	3-23	Br	H		mp:216-218 (AcOEt-hexane) HPLC:24.9min
3-24	Br	H		MS: 439	3-25	Br	H		MS: 464
3-26	Br	H		MS: 432	3-27	Br	H		MS: 448
3-28	Me	H		mp:220-223 (toluene-AcOEt)	3-29	O-tBu	H		MS: 476
3-30	CF3	H		MS: 445	3-31	CF3	H		MS: 461

Ex.	R1	R2	Cy· 塩	物性値	Ex	R1	R2	Cy· 塩	物性値
3-32	CF3	H	 HCl	MS: 443	3-33	CF3	H		MS: 461
3-34	CF3	H	 HCl	MS: 443	3-35	CF3	H		MS: 469
3-36	CF3	H		MS: 495	3-37	CF3	H		MS: 457
3-38	CF3	H		FABMS [M-H] ⁻ 453	3-39	OMe	OMe		MS: 464
3-40	CN	H		MS: 429	3-41	CN	H		MS: 376
3-42	CN	H		MS: 402	4-1	F	OMe		MS: 448
4-2	CF3	H		MS: 460	4-3	CF3	H		MS: 459
4-4	CF3	H	 HCl	MS: 474	4-5	CF3	H		MS: 539
4-6	CF3	H		MS: 485	4-7	CF3	H		MS: 540
4-8	CF3	H		MS: 471	4-9	OMe	F		MS: 454
4-10	OMe	F		MS: 439	4-11	OMe	H		MS: 424
4-12	OMe	H		MS: 424	4-13	OMe	H		MS: 458
4-14	OMe	H		MS: 424	4-15	OMe	H		MS: 404
4-16	OMe	H		FABMS 415 [M-H] ⁻	4-17	OMe	H		MS: 430
4-18	OMe	H		MS: 404	4-19	OMe	H		MS: 404
4-20	OMe	H		MS: 404	4-21	OMe	H		MS: 404
4-22	OMe	H		MS: 450	4-23	OMe	H		MS: 420
4-24	OMe	H	 HCl	MS: 416	5	CF3	H		MS: 512

Ex.	R1	R2	Cy ⁺ 塩	物性値	Ex	R1	R2	Cy ⁺ 塩	物性値
6-1	OMe	H		MS: 458	6-2	OMe	H		MS: 474
7-1	OMe	H		MS: 434	7-2	Br	H		MS: 483

また、上記実施例のNMR値を以下の表に示す。

Table2

Ex.	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ:
1-3	1.07 (3H, d), 1.20 (3H, d), 3.28-3.38 (4H, m), 3.61 (1H, d), 4.29 (1H, br s), 4.50 (1H, br s), 6.53 (1H, d), 6.60 (1H, dd), 7.44 (1H, d), 7.70 (4H, s), 9.03 (1H, s)
1-5	1.11 (3H, d), 1.19 (3H, d), 2.51 (3H, s), 3.33-3.45 (2H, m), 3.68 (1H, d), 3.88 (1H, d), 3.92 (3H, s), 4.31 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 6.36 (1H, d), 6.61 (1H, dd), 7.65 (2H, d), 7.88 (2H, d), 8.95 (1H, s)
1-6	1.09 (3H, d), 1.18 (3H, d), 2.51 (3H, s), 3.29-3.45 (2H, m), 3.67 (1H, d), 3.89 (1H, d), 4.29 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 7.00 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 7.66 (2H, d), 7.89 (2H, d), 8.94 (1H, s)
1-7	1.08 (3H, d), 1.20 (3H, d), 2.51 (3H, s), 3.28-3.48 (2H, m), 3.62 (1H, d), 3.85-3.94 (4H, m), 4.29 (1H, br s), 4.52 (1H, br s), 6.54 (1H, s), 6.60 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.65 (2H, d), 7.88 (2H, d), 9.39 (1H, s)
1-13	1.09 (3H, d), 1.18 (3H, d), 3.28-3.48 (2H, m), 3.75 (1H, d), 3.89 (1H, d), 4.33 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 7.30 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 7.82 (1H, d), 9.02 (1H, s)
2-1	1.10 (3H, d), 1.17 (3H, d), 3.30-3.47 (2H, m), 3.67-3.77 (1H, m), 3.83-3.94 (1H, m), 4.24-4.35 (1H, m), 4.43-4.56 (1H, m), 6.92 (2H, d), 7.28-7.45 (2H, m), 8.00 (1H, d), 9.27 (1H, br s)
2-2	1.11 (3H, d), 1.20 (3H, d), 2.54 (3H, s), 3.30-3.50 (2H, m), 3.68-3.81 (1H, m), 3.83-3.95 (1H, m), 4.32-4.55 (2H, m), 7.23-7.35 (2H, m), 7.86 (1H), 8.79 (2H, s), 8.83 (1H, br s)
3-1	0.89-1.01 (4H, m), 1.10 (3H, d), 1.18 (3H, d), 2.08-2.18 (1H, m), 3.27-3.45 (2H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 3.81-3.89 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.26-4.37 (1H, m), 4.40-4.51 (1H, m), 6.34-6.39 (1H, m), 6.57-6.65 (1H, m), 8.71 (2H, s), 8.78 (1H, br s)
3-4	1.11 (3H, d), 1.21 (3H, d), 3.28-3.49 (2H, m), 3.70 (1H, d), 3.86-3.95 (4H, m), 4.33 (1H, br s), 4.50 (1H, br s), 6.37 (1H, br s), 6.61 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 8.15 (1H, dd), 8.85 (1H, d), 9.25 (1H, s)
3-5	1.09 (3H, d), 1.19 (3H, d), 3.30-3.48 (2H, m), 3.64-3.94 (5H, m), 4.32 (1H, br s), 4.49 (1H, br s), 6.37 (1H, d), 6.61 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.40 (1H, dt), 8.00 (1H, d, J=6), 9.29 (1H, s)
3-7	1.13 (3H, d), 1.23 (3H, d), 3.33-3.52 (2H, m), 3.66-3.76 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.97-4.05 (1H, m), 4.29-4.40 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.36-6.41 (1H, m), 6.58-6.66 (1H, m), 7.94 (1H, dd), 8.25-8.29 (2H, m), 8.51 (1H, br s), 8.93-9.00 (1H, m), 9.06 (1H, dd), 9.45 (1H, br s)
3-8	1.09 (3H, d), 1.19 (3H, d), 2.54 (3H, s), 3.30-3.43 (2H, m), 3.68 (1H, d), 3.87 (1H, d), 4.25-4.35 (1H, m), 4.42-4.52 (1H, m), 7.01 (1H, dd), 7.18 (1H, d), 7.67 (1H, d, J=9), 8.79 (2H, s)
3-9	0.85-1.05 (4H, m), 1.09 (3H, d), 1.18 (3H, d), 2.06-2.20 (1H, m), 3.26-3.46 (2H, m), 3.68 (1H, d), 3.86 (1H, d), 4.30 (1H, br s), 4.47 (1H, br s), 7.01 (1H, dd), 7.18 (1H), 7.67 (1H, d), 8.72 (2H, s), 8.78 (1H, s)
3-12	1.09 (3H, d, J=7), 1.20 (3H, d, J=6), 3.33-3.50 (2H, m), 3.69 (1H, d, J=13), 3.90 (1H, d, J=14), 4.31 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 7.01 (1H, dd, J=2, 9), 7.18 (1H, d, J=2), 7.68 (1H, d, J=9), 7.91 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 8.85 (1H, d), 9.25 (1H, s)

Ex.	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ:
3-14	1.08 (3H, d), 1.23 (3H, d), 3.30-3.95 (7H, m), 4.31 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 6.54 (1H, d), 6.61 (1H, dd), 7.45 (1H, d, J=9), 7.91 (1H, d), 8.15 (1H, dd), 8.85 (1H, d), 9.25 (1H, s)
3-15	1.09 (3H, d), 1.23 (3H, d), 3.30-3.40 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 3.86-3.96 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.24-4.38 (1H, m), 4.44-4.60 (1H, m), 6.50-6.66 (2H, m), 7.44 (1H, d), 7.79 (1H, d), 8.19 (1H, dd), 8.86 (1H, d), 9.16 (1H, br s)
3-17	0.85-1.02 (4H, m), 1.08 (3H, d, J=6), 1.20 (3H, d), 2.08-2.20 (1H, m), 3.26-3.50 (2H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 3.83-3.94 (1H, m), 3.85 (3H, m), 4.30 (1H, br s), 4.47 (1H, br s), 6.54 (1H, br s), 6.56-6.68 (1H, m), 7.44 (1H, d), 8.72 (2H, s), 8.79 (1H, br s)
3-18	1.08 (3H, d), 1.22 (3H, d), 3.30-3.50 (2H, m), 3.57-3.93 (5H, m), 4.31 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 6.54 (1H, d), 6.61 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.38-7.43 (1H, m), 7.45 (1H, d), 8.00 (1H, d), 9.29 (1H, s)
3-21	0.89-1.00 (4H, m), 1.09 (3H, d), 1.18 (3H, d), 2.09-2.17 (1H, m), 3.28-3.44 (2H, m), 3.67 (1H, d), 3.86 (1H, d), 4.29 (1H, br s), 4.46 (1H, br s), 7.04 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.64 (1H, d), 8.72 (2H, s), 8.78 (1H, s)
3-23	1.09 (3H, d), 1.20 (3H, d), 3.30-3.38 (1H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 3.86-3.99 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 4.45-4.56 (1H, m), 7.01-7.07 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.65 (1H, d), 7.79 (1H, d), 8.15-8.22 (1H, m), 8.82-8.87 (1H, m), 9.15 (1H, s)
3-26	1.07 (3H, d), 1.19 (3H, d), 3.29-3.37 (1H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.23-4.34 (1H, m), 4.44-4.54 (1H, m), 7.03 (1H, dd), 7.26-7.34 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.64 (1H, d), 8.00 (1H, d), 9.27 (1H, br s)
3-27	1.07 (3H, d), 1.19 (3H, d), 3.28-3.37 (1H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.23-4.34 (1H, m), 4.43-4.53 (1H, m), 7.03 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.67 (1H, d), 8.16 (1H, d), 9.19 (1H, br s)
3-28	1.07 (3H, d), 1.22 (3H, d), 2.40 (3H, s), 3.26-3.35 (1H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.56-3.64 (1H, m), 3.87-3.96 (1H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 4.43-4.57 (1H, m), 6.84-6.90 (1H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.79 (1H, d), 8.16-8.23 (1H, m), 8.83-8.87 (1H, m), 9.16 (1H, s)
3-30	0.88-1.01 (4H, m), 1.11 (3H, d), 1.20 (3H, d), 2.08-2.18 (1H, m), 3.35-3.49 (2H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.83-3.93 (1H, m), 4.33-4.55 (2H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.85 (1H, d), 8.72 (2H, s), 8.79 (1H, br s)
3-31	1.11 (3H, d), 1.20 (3H, d), 1.33 (9H, s), 3.35-3.50 (2H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.84-3.93 (1H, m), 4.33-4.55 (2H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=9), 8.82 (2H, s), 8.86 (1H, br s)
3-32	1.14 (3H, d), 1.23 (3H, d), 3.35-3.55 (2H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.61-4.72 (1H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.86 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.22-8.28 (1H, m), 8.42 (1H, d), 9.42 (1H, br s), 9.59 (1H, br s), 14.7 (1H, br s)
3-36	1.00-1.28 (10H, m), 2.23-2.36 (1H, m), 3.36-3.52 (2H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 (1H, d), 4.32-4.46 (1H, m), 4.47-4.64 (1H, m), 7.20-7.37 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 8.21 (1H, d), 9.00 (1H, s), 9.33 (1H, s)
3-37	1.10 (3H, d), 1.20 (3H, d), 2.54-2.60 (2H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.69-3.78 (1H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.31-4.41 (1H, m), 4.48-4.58 (1H, m), 7.26 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 7.53 (1H, d), 7.76 (1H, br s), 7.85 (1H, d, J=9), 9.00 (1H, br s)
3-38	1.14 (3H, d), 1.20 (3H, d), 3.38-3.64 (2H, m), 3.77 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.40 (1H, br s), 4.59 (1H, br s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.86 (1H, d), 7.96-8.05 (2H, m), 8.29 (1H, d), 8.77 (1H, d), 8.84 (1H, d), 9.13 (1H, s)
4-1	1.09 (3H, d), 1.16 (3H, d), 1.38-1.45 (2H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 3.28-3.43 (2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.24-4.34 (1H, m), 4.42-4.52 (1H, m), 6.36 (1H, br s), 6.55-6.64 (1H, m), 7.22 (1H, d), 7.50 (1H, d), 8.64 (1H, s)

Ex.	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ:
4-3	1.11 (3H, d), 1.21 (3H, d), 3.34-3.51 (2H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 3.86-3.97 (1H, m), 4.30-4.44 (1H, m), 4.47-4.60 (1H, m), 5.34 (2H, s), 7.22-7.34 (2H, m), 7.62 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.80-7.92 (2H, m), 9.12 (1H, s)
4-5	1.13 (3H, d), 1.20 (3H, d), 3.36-3.62 (5H, m), 3.71-3.77 (5H, m), 3.86 (1H, d), 3.93 (1H, d), 4.37 (1H, br s), 4.55 (1H, br s), 7.18 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.76-7.78 (2H, m), 7.98 (1H, d), 8.68 (1H, s)
5	1.10 (3H, d, J=7), 1.20 (3H, d), 3.36-3.53 (2H, m), 3.68-3.85 (2H, m), 4.30-4.53 (2H, m), 7.21-7.33 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 7.85 (1H, d), 7.94-7.98 (1H, m), 8.88 (1H, br s)

(試験法)

本発明化合物の有用性は、下記の試験方法により確認することができる。

1. ヒトアンドロゲン受容体に対する転写活性化調節作用

ヒト アンドロゲン受容体発現遺伝子、MMTV レポーター遺伝子安定形質転換体および SV40 レポーター遺伝子安定形質転換体の取得

CHO 細胞を、直径 100 mm の細胞培養用ディッシュに 1×10^6 個播き、12~18 時間後に、リン酸カルシウムと共沈殿させたヒト アンドロゲン受容体発現プラスミド、MMTV-LTR ルシフェラーゼレポータープラスミド（ネオマイシン耐性遺伝子も含む）を加えトランスフェクションを行った。15 時間後に培地を除き、細胞を数段階に希釈し播き直し、培地に GENETICIN（登録商標）（ネオマイシン）を終濃度 $500 \mu\text{g/ml}$ となるように加えた。約 1 週間後、ネオマイシンによって選択された細胞を剥がし、限界希釈法によりヒト アンドロゲン受容体発現遺伝子、MMTV-ルシフェラーゼレポーター遺伝子を恒常的に発現する細胞を単離取得した（CHO/MMTV 安定形質転換体）。

上記と同様にして SV40 レポーター遺伝子安定形質転換体を取得した。（CHO/SV40 安定形質転換体）。

a) ヒト アンドロゲン受容体に対する転写活性化作用の評価（agonist 作用）

CHO/MMTV 安定形質転換体細胞および CHO/SV40 安定形質転換体細胞を、それぞれ 96well 細胞培養用ルミノプレートに 2×10^4 個播き、6~8 時間後に本発明化合物を添加した。化合物添加約 18 時間後に 1% トリトン-X および 10% グリセロールを含む溶液 $20 \mu\text{l}$ を加え細胞を溶かし、 0.47mM ルシフェリンを含むルシフェラーゼ基質液 $100 \mu\text{l}$ を加え、ルミノメーターを用いて発光量を測定し、これらをヒト アンドロゲン受容体による MMTV-LTR 転写活性化および、非特異的な SV40 プロモーター転写活性化により得ら

れるルシフェラーゼの活性とした。

本発明化合物による転写活性化抑制作用を 1nM DHT により誘導される転写活性に対する比率として以下の式により算出した。

$$\text{誘導率 (\%)} = 100 (X - B) / (I - B)$$

I : 1nM DHT を添加した場合の (MMTVルシフェラーゼ 活性) / (SV40ルシフェラーゼ 活性)

B : 無処置での (MMTVルシフェラーゼ 活性) / (SV40ルシフェラーゼ 活性)

X : 本発明化合物を添加した場合の (MMTVルシフェラーゼ 活性) / (SV40ルシフェラーゼ 活性)

本発明化合物[実施例 3-12]のアゴニスト誘導率は、1 % 以下であった。

b) ヒト アンドロゲン受容体に対する転写活性化抑制作用の評価 (antagonist 作用)
CHO/MMTV 安定形質転換体細胞および CHO/SV40 安定形質転換体細胞を、それぞれ 96well 細胞培養用ルミノプレートに 2×10^4 個播き、6~8 時間後に DHT (最終濃度 0.3nM) と同時に本発明化合物を添加した。化合物添加約 18 時間後に 1% トリトン-X および 10% グリセロールを含む溶液 20 μ l を加え細胞を溶かし、0.47mM ルシフェリンを含むルシフェラーゼ基質液 100 μ l を加え、ルミノメーターを用いて発光量を測定し、これらをヒト アンドロゲン受容体による MMTV-LTR 転写活性化および、非特異的な SV40 プロモーター転写活性化により得られるルシフェラーゼの活性とした。

本発明化合物による転写活性化抑制作用を 0.3nM DHT により誘導される転写活性に対する阻害率として以下の式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 (I' - X') / (I' - B)$$

I' : 0.3nM DHT のみ添加した場合の (MMTVルシフェラーゼ 活性) / (SV40ルシフェラーゼ 活性)

B : 無処置での (MMTVルシフェラーゼ 活性) / (SV40ルシフェラーゼ 活性)

X' : 本発明化合物と 0.3nM DHT を同時に添加した場合の (MMTVルシフェラーゼ 活性) / (SV40ルシフェラーゼ 活性)

上記の方法で算出した阻害率が 50% となる本発明化合物の濃度から IC_{50} を求めた。

2. ラット アンドロゲン受容体に対する結合活性の評価

(1) ラット前立腺細胞質分画の調製

精巢摘出 1 日後の 20-60 週齢雄性 Wistar ラットから腹側前立腺を摘出した。ホモジナイズ後、 $800 \times g \times 20$ 分間遠心分離後、上清をさらに $223,000 \times g \times 60$ 分間遠心分離し、上清を回収し細胞質分画を得た。

(2) 前立腺細胞質アンドロゲン受容体に対する ^3H -ミボレロンの特異的結合の測定

(1) で得た細胞質分画をタンパク濃度で 2mg/ml に調製したものをラット アンドロゲン受容体溶液とした。ラット アンドロゲン受容体溶液 $400 \mu\text{l}$ に ^3H -ミボレロン、トリウムシノロン アセテート、ジメチルスルホキシド (DMSO) を最終濃度でそれぞれ 1nM 、 $1 \mu\text{M}$ 、 4% となるよう加え最終容量を $500 \mu\text{l}$ とした。 4°C で 18 時間静置した後、 0.05% デキストラン-T70 および 0.5% ダルコ G-60 を含む溶液 $500 \mu\text{l}$ を加え混合し、 4°C で 15 分間静置した後に遠心分離して上清を回収した。回収した上清 $600 \mu\text{l}$ にバイオフロー 5ml を加え混合後、放射活性を測定し、ラット アンドロゲン受容体への ^3H -ミボレロンの総結合量を求めた。非特異的結合量は、上記の DMSO の代わりに非標識のミボレロンを含む DMSO 溶液を非標識ミボレロン最終濃度が $40 \mu\text{M}$ となるよう加え、上記と同様にして求めた。総結合量と非特異的結合量との差をアンドロゲン受容体に結合した特異的結合量とした。

(3) ^3H -ミボレロンの特異的結合に対する本発明化合物の阻害活性

本発明化合物を含む DMSO 溶液を濃度を変えて ^3H -ミボレロンと同時に加え、(2) と同様に反応させ、本発明化合物が存在した場合のラット アンドロゲン受容体に結合した ^3H -ミボレロンの特異的結合量を求めた。この値と(2) で求めた値より、 ^3H -ミボレロンの特異的結合に対する本発明化合物の阻害活性の IC_{50} を求めた。さらに IC_{50} から解離常数 K_i を Cheng and Prusoff の式*により求めた。

*:Cheng Y.C. and Prusoff W.H., Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which cause 50% inhibition of an enzymatic reaction., Biochem.pharmacol., 22, 3099(1973)

3. 成熟雄性ラットに対する前立腺縮小作用

9-10 週令の雄性 Wistar ラットに対して、本発明化合物を 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し 1 日 1 回 15 日間連続経口投与した。最終投与 6 時間後、腹側前立腺の湿重量を測定し、本発明化合物の前立腺縮小作用を検討した。

本発明化合物の前立腺縮小作用は、本発明化合物を投与した群を試験群、メチルセル

ロースのみを投与した群を対照群として、以下の計算式により算出した。

$$\text{縮小率 (\%)} = 100 (B - A) / B$$

A：試験群の腹側前立腺湿重量

B：対照群の腹側前立腺湿重量

これにより求めた縮小率から直線回帰法により ED₅₀ 値を算出した。

本発明化合物について、in vitro 活性として 1. b) に示した転写活性化抑制作用及び、in vivo 活性として 3. に示した前立腺縮小作用の結果を以下の表に示す。

Table 3

実施例	転写活性化抑制作用 (IC ₅₀ nM)	前立腺縮小作用 (ED ₅₀ mg/kg)
3-9	78	4.5
3-12	40	1.7
3-15	130	4.1
3-23	53	1.1
3-30	68	3.9
対照化合物 1	80	11.3
対照化合物 2	63	9.9

対照化合物 1：特許文献 4 記載の実施例 18-4

対照化合物 2：特許文献 4 記載の実施例 18-7

対照化合物は、構造的に近く、臨床的に十分な活性を有し、かつ体重減少などの問題となる作用が認められない临床上適用可能な上記 2 化合物を選択した。

特許文献 4 中、最も結合活性の強い化合物、即ち実施例 13-1 及び 21 は、強力な前立腺縮小効果を示したが、体重減少作用や、アゴニスト作用等などの問題から、抗アンドロゲン剤として開発するには問題があったため、対照化合物としては不適當であるためである。

これらの試験結果より、本発明化合物の抗アンドロゲン作用は、対照化合物との比較に於いて、上記本発明化合物の in vitro 活性は 1/2 ～ 約 2 倍程度であるのに対し、in vivo の活性が 2 ～ 10 倍と予想外に強力であることを確認した。これは、本発明化合物は、優れた経口活性を有する化合物であることを示す。

更に、優れた経口活性を有することから、従来の化合物よりも少量での投与で効果を有するため、小さな製剤とすることができ、服用性も改善できる。

また、本発明化合物は水溶性に優れるため可溶化等の製剤工夫の必要もない。

更に、これらの化合物には、体重減少作用やアゴニスト作用は見られず、かつ最大薬効も十分に強力であった。

従って、本発明化合物はアンドロゲンが増悪因子となる前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等の疾患の治療剤として有用である。

産業上の利用可能性

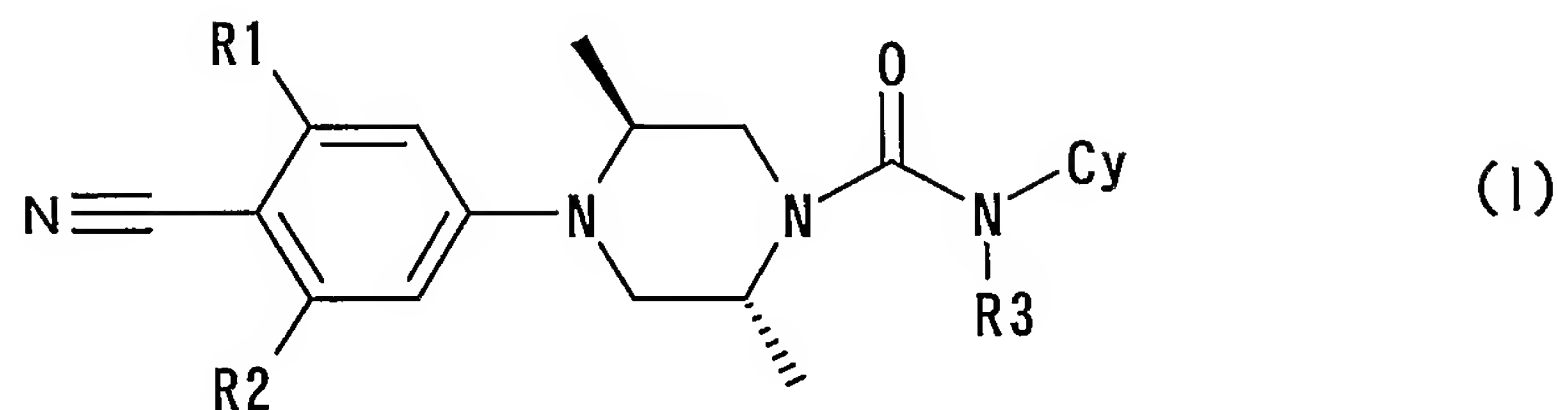
本発明化合物は、血中の性ホルモンへの影響が少なく、体重減少やアゴニスト活性のない強力な抗アンドロゲン剤であり、更に従来の化合物に比べ経口活性に優れた化合物である。

従って、本発明化合物は前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等の治療又は予防剤として有用である。

また、一般式（Ⅲ a）で示される化合物は、本発明化合物（Ⅰ）の製造中間体として有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示されるN-フェニルー (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体又はその塩。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R^1 : Cl、F、Br、-CN、-CH₃、-CF₃、又は-O-低級アルキル

R^2 : H、F、又は-OCH₃

R^3 : H、又は低級アルキル

Cy : 以下の a) 乃至 e) 群に示される基

a) - (-CN、-COCH₃、若しくは-OCF₃で1置換された) ベンゼン

b) - (-SCF₃、-OCH₃、-NO₂、1-CN-シクロプロピル-1-イルから選択される基で1置換されたフェニル、又は、一方が-CN、他方が-OCF₃、-OCH₃、-CH₃、-CF₃、若しくは-Clから選択される基により2置換された) ベンゼン

c) - (-CN、-CF₃、ハロゲン、-OCH₂CF₃、シクロプロピルで置換された) ピリジン

d) - (低級アルキル若しくはシクロプロピルで1置換された) ピリミジン、

e) - (低級アルキルで置換されてもよい) イミダゾピリジン、

- (低級アルキル若しくはシクロアルキルで置換されてもよい) ベンゾピラジン、

- (-O-低級アルキル若しくはモルホリニルで置換されてもよい) キノキサリン

- (低級アルキル若しくはモルホリニルで置換されてもよい) キノリン、

- (低級アルキルで置換されてもよい) ベンゾチアゾール、

- イソキノリン、

- (低級アルキルで置換されてもよい) ベンゾチアジアゾール、

- (オキソで置換されてもよい) インドリジン又はテトラヒドロベンゾフラン

但し、 R^1 が-CF₃、且つ R^2 がHのときは、Cyはc)群以外の基を示す。

2. R^1 がCl、F、Br、-CN、-CH₃、又は-O-低級アルキル、及び R^3 がHである請求の範囲1記載のN-フェニルー (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体又はその塩。

3. Cy が c) 群から選択される基である請求の範囲 2 記載の N-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体又はその塩。

4. (2 R, 5 S) - 4 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - N - (2-シクロプロピルピリミジン-5-イル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド ;
(2 R, 5 S) - 4 - (3-クロロ-4-シアノフェニル) - N - (6-シアノ-3-ピリジル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド ; (2 R, 5 S) - 4 - (4-シアノ-3-メトキシフェニル) - 2, 5-ジメチル-N - (6-トリフルオロメチル-3-ピリジル) ピペラジン-1-カルボキサミド ; (2 R, 5 S) - 4 - (3-ブロモ-4-シアノフェニル) - 2, 5-ジメチル-N - (6-トリフルオロメチル-3-ピリジル) ピペラジン-1-カルボキサミド ; (2 R, 5 S) - 4 - (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) - N - (2-シクロプロピルピリミジン-5-イル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミドから選択される化合物又はその塩。

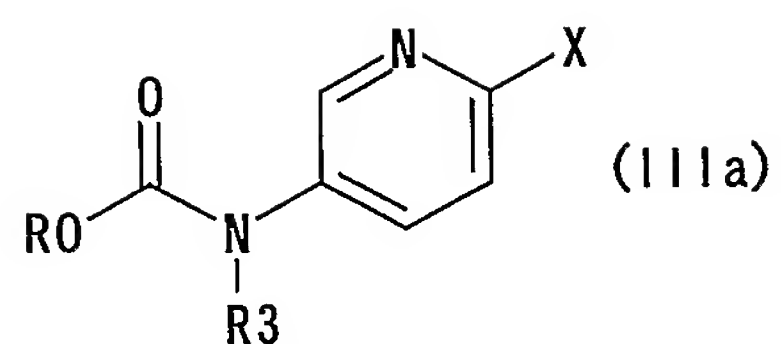
5. 請求の範囲 1 記載の N-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

6. 治療有効量の請求の範囲 1 記載の N-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする前立腺癌治療剤。

7. 治療有効量の請求の範囲 1 記載の N-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する前立腺癌治療剤の製造のための使用。

8. 患者に治療有効量の請求の範囲 1 記載の N-フェニル- (2 R, 5 S) ジメチルピペラジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を投与することを特徴とする前立腺癌の治療方法。

9. 下記一般式 (III a) で示される化合物またはその塩。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R^3 : H、又は低級アルキル

1) Xが F、Br、-CN、又は- CF_3 のとき

R : 低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、ニトロで置換されてもよいフェニル、又はOHで置換されてもよいスクシンイミド

但し、Rがtert-ブチルのときは、Xは、-CNを示す。

2) Xが Cl のとき

R : ハロゲン低級アルキル、ニトロで置換されたフェニル、又はOHで置換されてもよいスクシンイミド)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08860

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D241/04, 401/12, 403/12, 405/12, 417/12, 471/04,
A61K31/495, 31/496, 31/498, 31/506, 31/517, 31/5377,
A61P5/28, 13/08, 17/08, 17/14, 35/00, C07D213/75, 213/85

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D241/04, 401/12, 403/12, 405/12, 417/12, 471/04,
A61K31/495, 31/496, 31/498, 31/506, 31/517, 31/5377,
C07D213/75, 213/85

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/17163 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 March, 2000 (30.03.00), Full text & EP 1122242 A	1-7, 9
A	JP 2001-328938 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 November, 2001 (27.11.01), Full text (Family: none)	1-7, 9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 August, 2003 (08.08.03)

Date of mailing of the international search report
26 August, 2003 (26.08.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08860

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claim 8 pertains to method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D241/04, 401/12, 403/12, 405/12, 417/12, 471/04,
A61K31/495, 31/496, 31/498, 31/506, 31/517, 31/5377,
A61P5/28, 13/08, 17/08, 17/14, 35/00, C07D213/75, 213/85

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D241/04, 401/12, 403/12, 405/12, 417/12, 471/04,
A61K31/495, 31/496, 31/498, 31/506, 31/517, 31/5377,
C07D213/75, 213/85

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/17163 A (山之内製薬株式会社) 2000. 03. 30, 文献全体 & EP 1122242 A	1-7, 9
A	JP 2001-328938 A (山之内製薬株式会社) 2001. 11. 27, 文献全体 (ファミリーなし)	1-7, 9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.08.03

国際調査報告の発送日

26.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 請求の範囲 8 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。